UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Année 1972

N° d'Ordre : 38

LES ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES AU COURS DES CONNECTIVITES

THÈSE

présentée
à la Faculté de Médecine
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE
par

Monsieur GINTZ Bruno
Interne des Hôpitaux
né à CLUSES (74)

soutenue publiquement le 10 Juillet 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. G. CABANEL Président
Y. MAZARE
D. HOLLARD
Dr C. MICOIN

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Année 1972 N° d'Ordre :

LES ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES AU COURS DES CONNECTIVITES

THÈSE

présentée
à la Faculté de Médecine
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE
par

Monsieur GINTZ Bruno
Interne des Hôpitaux
né à CLUSES (74)

---

soutenue publiquement le 10 Juillet 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. G. CABANEL Président
Y. MAZARE
D. HOLLARD
Dr C. MICOIN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A NOELLE, MA FEMME

A RAPHAEL, CAROLINE et ANTOINE, MES ENFANTS

A TOUTE MA FAMILLE.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur G.CABANEL.

Son dynamisme, l'enthousiasme et la clarté de son enseignement, ses exceptionnelles qualités d'organisateur ont toujours fait l'objet de notre très grande admiration.

Nous avons été sensible à l'intérêt qu'il nous a manifesté, et nous le remercions pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé.

En témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur Y.MAZARE.

Il nous a accueilli deux fois dans son service avec beaucoup de sollicitude. Nous avons admiré la finesse de son examen clinique et l'étendue de ses connaissances. A ses côtés, nous avons pu nous convaincre que tout clinicien doit être avant tout un interniste.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé D.HOLLARD.

Nous avons été séduit par sa vivacité d'esprit, sa curiosité scientifique, sa profonde compréhension humaine dans une spécialité où elle est particulièrement appréciée.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en jugeant ce travail.

Monsieur le Docteur C.MICOUIN.

Il nous a toujours guidé avec beaucoup d'amabilité et nous a prodigué généreusement ses conseils dans l'élaboration de ce travail. Nous avons été frappé par sa grande rigueur intellectuelle et l'étendue de ses connaissances.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueuse sympathie.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX, (Externat et Internat)

Monsieur le Professeur J.CABANAC
Monsieur le Docteur M.DOUILLET
Monsieur le Professeur Agrégé D.HOLLARD
Monsieur le Professeur P.MARTIN-NOEL
Monsieur le Professeur Y.MAZARE
Monsieur le Professeur A.BEAUDOING
Monsieur le Professeur J.LEDRU
Monsieur le Professeur G.CABANEL
Monsieur le Professeur R.FAU

A Monsieur le Professeur J.LEDRU,

Nous gardons un souvenir agréable du semestre passé dans son service. Il a su nous encourager dans les moments difficiles et nous intéresser à des spécialités médicales qui ne sont pas la nôtre.

A Monsieur le Docteur F.JACQUOT, Médecin des Hôpitaux,

Nous avons pu apprécier la rigueur et la précision de son examen clinique. Nous avons eu la chance de bénéficier de son enseignement plein d'indulgence.

A Monsieur le Professeur Agrégé R.VOOG,

Il nous a toujours reçu avec beaucoup de bienveillance. Son amour pour le travail, son enthousiasme communicatif nous ont séduit.

A Monsieur le Professeur Agrégé X.PHELIP,

Nous lui sommes reconnaissant pour les conseils judicieux qu'il nous a donné avec beaucoup de dévouement au cours de la rédaction de ce travail.

A Messieurs les Professeurs G.ARNAUD, A.BEAUDOING, J.BONNET-EYMARD, G.CABANEL, P.DUGOIS, D.HOLLARD, J.LEDRU, Y.MAZARE, J.ROGET, R.VOOG,

qui nous ont aimablement communiqué leurs observations.

A NOS CONFERENCIERS D'INTERNAT,

Messieurs les Docteurs C.CHABERT, B.DENIS, J.F.GARREL, X.PHELIP, M.RIVAL.

A Madame le Docteur BERTHON.
A Mademoiselle le Docteur LAQUERRIERE.
A Messieurs les Docteurs J.M.VERDIER, J.P.GRAS, D.MOURIES.

A TOUS MES AMIS DE L'INTERNAT.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE à NOTRE TRAVAIL,

Madame A.DYON,
Madame D.GRAVIER, Mademoiselle H.GUIJARRO,
Au Personnel para-médical des laboratoires d'immunologie et d'hématologie,
Aux Secrétaires des services hospitaliers du C.H.R.G. qui ont sorti les dossiers avec beaucoup de bonne humeur et de gentillesse,

A TOUT LE PERSONNEL PARA-MEDICAL DE CHISSE A,

Nous dédions ce travail.

S O M M A I R E

- Introduction - Historique.

- Chapitre I : Rappel des principales données théoriques

Notre Travail.

- Chapitre II : Résultats d'ensemble.

- Chapitre III : Les anticorps anti-nucléaires au cours du Lupus Erythémateux Disséminé.

- Chapitre IV : Les anticorps anti-nucléaires au cours des Lupus Induits.

- Chapitre V : Les anticorps anti-nucléaires au cours des affections malignes.

- Chapitre VI : Les anticorps anti-nucléaires au cours des sclérodermies.

- Chapitre VII: Les anticorps anti-nucléaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Essai de synthèse.

ABREVIATIONS UTILISEES

A.A.N. = anticorps antinucléaires.

A.C. = anticorps.

A.P.S. = anti paludéens de synthèse.

A.M.S. = antimalariques de synthèse.

Anti A.D.N. = anticorps anti-acide-désoxyribonucléique.

D.P.M. = dermato-polymyosite.

D.R.N.P. = D.N.P. = N.P. = A.D.N. + Histone = désoxyribonucléoprotéine.

F.R. = facteur rhumatoïde.

G.S. = anticorps spécifiques de noyaux de granulocytes ("Granulocytes-Specific").

I.F.I. = immunofluorescence indirecte.

L.L.C. = leucémie lymphoïde chronique.

N.F. = nucléofluorescnece.

P.A.N. = périartérite noueuse.

P.R. = polyarthrite rhumatoïde.

H I S T O R I Q U E

En 1943, HARGRAVES note dans le myélogramme d'un jeune enfant suspect de leucose aigue la présence de cellules particulières contenant de volumineuses inclusions. Il se demande s'il ne s'agit pas d'un artefact. Lors de prélèvements suivants, il fait la même constatation. Il remarque ensuite que plus ces prélèvements, effectués sur héparine, attendent longtemps avant d'être étalés, plus les cellules sont nombreuses. Il incrimine d'abord l'héparine. Celle-ci est rapidement éliminée, car l'emploi d'autres anticoagulants n'empêche pas sa formation. Très rapidement, il fait le rapprochement entre l'existence de cette cellule et le lupus érythémateux disséminé. Il pense qu'elle n'existe pas "in vivo", mais qu'elle se constitue "in vitro" pendant le temps d'attente du prélèvement au laboratoire avant l'étalement. Il la dénomme cellule L.E., et fait sa communication princeps en 1948 (97). Mais, comme il l'écrivit lui même par la suite (96), il restait à la mettre en évidence à partir du sang périphérique. Il le fit l'année suivante (95), ainsi que HAZERICK (99), en mettant en contact le sérum de lupique avec la moëlle osseuse d'un sujet sain.

Une notion se dégage alors : il existe chez certains malades un facteur sérique responsable de la formation de cellules L.E. avec toutes ses étapes intermédiaires bien analysées par la microcinématographie en contraste de phase (168), et qui comprend, rappelons le : l'homogénéisation du noyau, les corps libres extra-cellulaires, dont on peut rapprocher les corps hématoxyliques de GROSS, les images en rosette décrites initialement par HAZERICK, et enfin la cellule L.E. appelée à juste titre cellule de HARGRAVES.

Il fallait démontrer ensuite que ce facteur sérique était un anticorps.

MIESCHER et FAUCONNET (140) démontrent tout d'abord que le facteur de HAZERICK était absorbé par contact sur les noyaux. HOLLMANN et Coll. (107), montrent également en 1957 que l'inclusion de la cellule L.E. fixait le sérum fluorescent antigamma-globuline humaine. Par la suite, la localisation des gamma-globulines à l'intérieur de l'inclusion de ces cellules a été bien établie (197).

Ces travaux sont confirmés par HOLBOROW et Coll. (104), puis par FALLET et Coll. (82). Ces derniers situent le facteur de HAZERICK au niveau des gamma G globulines de constante de sédimentation 7S. Il s'agit donc d'un anticorps et plus particulièrement d'un auto-anticorps.

On s'aperçut par la suite que le facteur lupique était l'un des nombreux anticorps capable de réagir avec le noyau, et différentes techniques ont été mises au point pour mettre en évidence les autres A.A.N.

- Réaction de consommation de l'antiglobuline avec des cellules nuclées (141).
- Réaction de précipitation que l'on doit à SELIGMANN et Coll. (178), à DEICHER et Coll. (65).
- Réaction de fixation du complément à laquelle s'attache là encore le nom de SELIGMANN et de STURGILL et Coll. (192).
- Réaction d'agglutination de particules sensibilisées
  - . de Bentonite (37), (192).
  - . de Latex (142).
- Des méthodes radio-immunologiques.
- Enfin, par les techniques d'immunofluorescence indirecte de COONS utilisées par FRIOU et Coll. (88) et HOLBOROW et JOHNSON.

Ces méthodes ont permis de situer ces anticorps par rapport à leurs antigènes, c'est-à-dire de préciser contre quels éléments nucléaires ils sont dirigés. Actuellement, on distingue (144) : "MONIER Thèse"

" 1° - Les pan-anticorps qui n'ont pas de spécificité d'espèce ou d'organe :

. les A.C. antidesoxyribonucléoprotéine (anti D.R.N.P.)
. les A.C. anti acide desoxyribonucléique (anti A.D.N.)
. les A.C. antinucléoprotéine nucléaire extractible par les tampons neutres isotoniques
. enfin, les A.C. antinucléole.

2° - De signification plus discutable, les anticorps qui présentent une spécificité d'organe :

. A.A.N. des polynucléaires
. A.A.N. des cellules thyroïdiennes, etc... ".

On pensait que les pan-anticorps étaient spécifiques du Lupus Erythémateux Disséminé où ils furent décrits initialement. Rapidement, on s'est aperçu qu'ils pouvaient être présents dans d'autres affections : sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, affection hépatique...

C H A P I T R E I

- RAPPEL DES PRINCIPALES DONNEES THEORIQUES -

I - Mode de formation des anticorps

II - Leur pouvoir pathogène

III - Les caractéristiques des anticorps anti-nucléaires

IV - Technique de mise en évidence

V - Réaction d'immunofluorescence indirecte

RAPPEL DES PRINCIPALES DONNEES THEORIQUES

I - MODE DE FORMATION DES ANTICORPS

Leur génèse est loin d'être élucidée. Comme pour les autres auto-anticorps mis en évidence jusqu'ici, on peut, très schématiquement, invoquer trois types de mécanisme.

A / Une immunisation contre des motifs antigéniques exogènes, microbiens ou non, réagissant de façon croisée avec des constituants nucléaires autologues. Citons à ce sujet le travail de BOWMAN, in BECK (25), qui a démontré que les anti D.N.A. inactivaient le D.N.A. viral lorsque ce dernier est mal protégé par sa couche protéinique. Mais peut-on déduire que l'introduction chez l'homme d'un virus soit à l'origine directe d'anti D.N.A. humains ?

B / Une immunisation contre des composants nucléaires autologues devenus antigéniques par dénaturation de leur structure propre sous des influences diverses (microbiennes, toxiques...). L'hypothèse de GRABAR (90) reprise récemment, pourrait se situer ici. Selon lui, les auto-anticorps existeraient de façon physiologique à l'état de traces dans l'organisme. Ils serviraient de transporteurs de nombreux produits du catabolisme autolytique. En cas d'excès de dégradation tissulaire, ces auto-anticorps deviendraient plus actifs et décelables par nos moyens actuels.

C / Un dérèglement intrinsèque du systéme immunitaire avec rupture de la tolérance naturelle. Cette théorie a été envisagée et développée par de nombreux auteurs. Il n'est pas dans notre propos de présenter les divers arguments théoriques et expérimentaux qui font intervenir des anomalies à des niveaux variés.(thymus, organes lymphoïdes, moëlle osseuse...).

II - LEUR POUVOIR PATHOGENE

Il est admis depuis longtemps qu'ils n'ont pas d'action cytotoxique directe. Plusieurs arguments ont été avancés par différents auteurs. Ceux énoncés par SELIGMANN en 1962 (179) restent toujours valables :

- l'absence de toute manifestation pathologique chez les enfants nés de mères lupiques, bien qu'ils soient pendant quelques semaines porteurs d'A.A.N.
- l'application de sérum antiglobuline conjugué à la fluorescence sur des coupes de tissu de malades de L.E.D. reste négative.
- leur transmission passive chez l'animal ne provoque aucune manifestation pathologique. Leur action nucléotoxique ne peut s'effectuer qu'après pénétration intra-cytoplasmique, c'est-à-dire sur des cellules mortes ou à perméabilité membranaire perturbée de façon irréversible (25). Par contre, une action nocive indirecte, particulièrement au niveau des formations sous endothéliales vasculaires, peut leur être attribuée en raison de leur participation certaine "in vivo" à des complexes solubles circulants (A.A.N. + Antigène nucléaire + complément). Cette hypothèse, critiquée par FJELLSTROM (83) a cependant la faveur de beaucoup d'auteurs (15),(156),(179).

III - LES CARACTERISTIQUES DES ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES

Nous les étudierons :

A / sur le plan biochimique

B / sur le plan antigénique.

A / Les A.A.N. appartiennent aux trois groupes d'immunoglobulines:IgG, IgA, IgM, avec prédominance d'une immunoglobuline suivant l'affection en cause.

Le facteur le mieux cerné est sans conteste le facteur lupique : c'est une gamma globuline IgG, d'indice d'ultra centrifugation 7S, de poids moléculaire 160 000. C'est lui qui aboutit à la formation de la cellule de HARGRAVES et qui nécessite la fixation du complément pour aboutir au phénomène d'opsonisation. Mais, selon McDUFFIE (131), si l'IgM est 70 fois plus concentré que l'IgG, elle peut induire la cellule de HARGRAVES.

B / Les antigènes correspondant à ces immunoglobulines concernent toute une série de substance plus ou moins bien définie chimiquement, présente dans les noyaux cellulaires, et constituant autant d'antigènes réactifs vis à vis des spécificités anticorps différentes. Parmi celles-ci, on peut distinguer actuellement :

1° - Les anticorps anti-composants chromatiniens comprenant eux-mêmes :

a) des anticorps anti-A.D.N. Premiers anticorps anti-nuléaires mis en évidence, presque simultanément, en 1957, dans quatre laboratoires différents (50 - 107 - 142 - 178) ; ils réagissent tantôt avec de l'A.D.N.natif seul, tantôt avec de l'A.D.N. dénaturé seul, tantôt avec les deux à la fois. La combinaison de ces anticorps avec les motifs antigéniques qui leur correspondent et qui sont de nature vraisemblablement pentanucléotidique est inhibée par la chloroquine (28). D'importance capitale sur le plan théorique autant que pratique, ils sont identifiés dans leur grande majorité chez les malades atteints de lupus érythémateux disséminé (L.E.D.) essentiellement lors des poussées évolutives.

b) des anticorps anti-D.N.P. Ils réagissent toujours avec l'A.D.N. combiné à l'histone, mais tantôt sous leur forme soluble dans les tampons phosphate dilués 0,01 M (anticorps anti s.N.P.) (201), tantôt sous leur forme particulaire insoluble dans les tampons isotoniques. Ils sont identifiés très souvent dans les sérums de L.E.D. et parfois aussi d'affections voisines comme la polyarthrite rhumatoïde (P.R.) voire de maladies différentes. Ils sont, en tous cas, considérés par la plupart des auteurs comme responsables du phénomène L.E. Sachons toutefois que TAN (202) attribue ce rôle aux anticorps anti A.D.N. : il a fait disparaitre des anti A.D.N.d'un sérum donnant le phénomène L.E. : celui-ci perdait sa capacité d'induire la cellule L.E.

c) Des anticorps anti-histone. Ils sont identifiés uniquement par fixation du complément dans quelques cas de L.E.D.

2° - Des anticorps anti-composants non chromatiniens comprenant eux-mêmes :

a) des anticorps anti-glycoprotéines ou lipoprotéines ou protéines répondant tantôt à un antigène dit "Sm" soluble dans les tampons phosphatés dilués 0,01 M, et identifiés seulement dans le L.E.D. selon certains (201), tantôt

à un autre antigène et identifiés essentiellement dans la sclérodermie ou le syndrome de RAYNAUD selon d'autres auteurs (42).

b) des anticorps anti-acide ribonucléique (A.R.N.) exceptionnels, identifiés essentiellement par immunofluorescence.

3° - En dehors de ces variétés, d'autres types d'anticorps antinucléaires de spécificité beaucoup plus étroite et de signification plus discutable, ont été signalés par différents auteurs :

a) anticorps anti A.D.N. protéine basique de noyaux de Tryponosomidae (144).

b) anticorps anti-antigène granulocytaire humain (77), (80), (81).

c) anticorps anti-antigène leucocytaire dénaturé (194).

IV - TECHNIQUES DE MISE EN EVIDENCE

Elles sont nombreuses. On citera les principales :

A / Le test de consommation de l'antiglobuline avec des cellules nuclées est un test difficile et peu sensible.

B / La réaction de fixation du complément est un test sensible et a une bonne reproductibilité. Elle n'est cependant plus guère employée actuellement.

C / Il en est de même pour la réaction de précipitation.

D / La réaction d'agglutination de particules sensibilisées de bentonite, de latex est très spécifique mais peu sensible.

E / Les méthodes radio-immunologiques utilisent une antiglobuline radioactive et un film de D.R.N.P. Elles sont à la fois très sensibles et très spécifiques. Mais elles sont très complexes et restent du domaine de la recherche. De même :

F / Les réactions d'anaphylaxie cutanée.

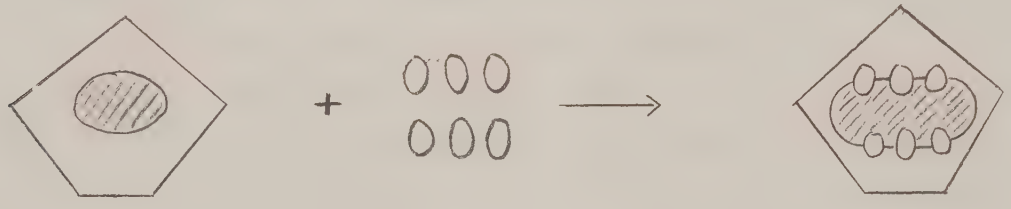
G / Actuellement, la technique la plus employée est la réaction d'immunofluorescence indirecte. Etant donné son importante, nous lui réservons un paragraphe spécial.

V - REACTION D'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

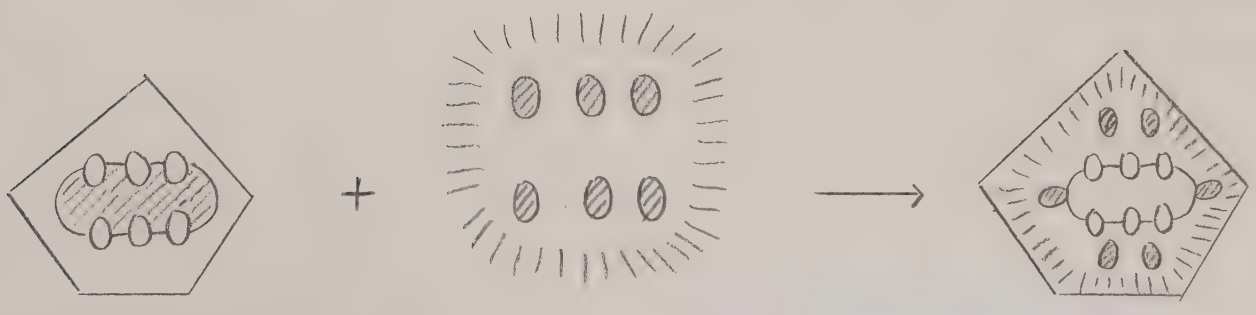
A / Principe :

Elle permet de façon simple et rapide de visualiser en microscopie le premier temps obligatoire de toute réaction antigène anticorps. Le principe est aisé à exposer, nous empruntons le schéma à CANNAT et SELIGMANN. On fait agir sur un substrat très variable (coupes de foie de rat, lapin, cobayes, souris, de corps thyroïde, etc...) le sérum à étudier. Ce substrat sert d'antigène. Si les A.A.N. sont présents dans le sérum, ils se fixeront sur les noyaux.

Puis, dans un deuxième temps, on met ce complexe antigène-nucléaire-anticorps anti nucléaires au contact d'un sérum riche en immunoglobulines anti-globuline humaine conjugué à l'isothyocyanate de fluoresceïne. Celle-ci se fixera sur les anticorps eux-mêmes fixés sur le substrat. Une réaction positive se traduira au microscope par une nucléofluorescence jaune verte.



Substrat = Antigène. A.A.N. 1er temps



Immun sérum + fluoresceïne

De cette façon, les A.A.N. se trouvent placés entre les noyaux du substrat qui sont pour lui des antigènes et l'imum sérum qui est pour lui un anticorps. D'où la dénomination : méthode "sandwich" ou "méthode des 2 couches" indifféremment utilisées. Par des dilutions successives, on peut évaluer la concentration des A.A.N. ; mais il ne s'agit que d'une méthode semi-quantitative car il existe de nombreuses causes de variations bien étudiées par BECK (25) et KRATCHKO (124).

1° - le type du substrat utilisé

2° - les modalités techniques (durée de coloration et de lavage, fixation chimique ou non).

3° - la qualité et le titre de l'immunsérum, et BECK (25) fait remarquer à ce sujet qu'il existe de grosses variations entre les usines d'où ils proviennent, mais aussi entre les différents lots de mêmes usines.

4° - l'appareillage microscopique.

5° - le spécialiste qui les interpréte.

B / Les résultats :

C'est pourquoi l'on préfère appeler cette méthode semi-quantitative et que les nombreux écrits sur ce sujet sont difficilement comparables. De nombreux auteurs se sont attachés aux corrélations séro-cliniques qui se font en fonction de son taux que l'on donne par dilution, 1/10, 1/30, 1/50, 1/100è, etc... et de l'aspect de la nucléofluorescence. Quatre principaux aspects ont été décrits par la grande majorité des observateurs (14), (23), (25), (42), (46), (48), (70), (94), (127), (144), (162), (171), (199).

- L'aspect homogène "homogeneous", le plus classique, le plus fréquent, et qui selon la plupart des auteurs parait traduire la fixation d'anticorps anti-D.R.N.P. (25), (31), (70), (127) et pour certains d'anti D.N.P. particulaires insolubles (144). Ils sont présents sur tous les noyaux cellulaires contenant de l'A.D.N. histone accessible, c'est à dire tous les noyaux de tous les tissus animaux, à l'exception de ceux de certains spermatozoïdes mûrs (203). Les immunoglobulines responsables de cet aspect sont discutées : une IgM selon BARNETT (17), une IgG selon la majorité des auteurs. Ce fait parait d'autant plus vraisemblable qu'il est également admis que le facteur lupique est un anticorps anti D.R.N.P.

- L'aspect périphérique "shaggy" beaucoup moins fréquent, qui a été décrit initialement par CASALS (48). La topographie de nucléofluorescence semble correspondre à la disposition préférentielle à la périphérie du noyau, de l'hétéro chromatine dans les cellules interphasiques. Il est admis que cet aspect correspond à la présence d'anticorps anti A.D.N. (14), (22), (46), (48), (70). BICKEL (31) pense que cet aspect est dû à la présence d'anticorps anti D.R.N.P., mais il est le seul. Selon TAN (201), cet aspect joint à une nucléofluorescence finement fibrillaire du reste du noyau traduirait, outre la présence d'anti A.D.N., celle possible également d'anti s.N.P.

- L'aspect moucheté "speckled", décrit initialement par CASALS (48), est relativement fréquent, et dans l'ensemble traduirait la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes non chromatiniens (glyco ou lipo-protéines, ou protéines solubles dans les milieux salins : sm antigène).

- L'aspect nucléolaire "nucleolar", exceptionnel. HAMARD et Coll. (94), n'en dénotent que deux sur 1700 sérums.

- D'autres aspects, moins communément reconnus, ont encore été décrits : nucléofluorescence "réticulaire" "nodulaire" obtenues par RITCHIE (163). Selon cet auteur, la somme de ces deux types de nucléofluorescence est responsable de la N.F. homogène. Citons encore la fluorescence "membranaire" de BECK et Coll. (25).

Récemment, en France, MONIER, THIVOLET, SEPETJIAN, BEYVIN et POUSSET (147), dans une étude concernant 7738 sérums, ont proposé une classification des différents types d'anticorps anti-nucléaires révélés par la réaction d'immunofluorescence indirecte sur frottis de sang de souris Trypanosomées, qui enveloppe pratiquement tous les cas rencontrés. Sept aspects de fluorescence nucléaire peuvent, en effet, être distingués selon ces auteurs.

1 - Aspect homogène intéressant les noyaux des granulocytes, des lymphocytes, des monocytes, à l'exclusion des noyaux et kinétoplastes des trypanosomes, et déterminé principalement par des anticorps anti D.N.P.

2 - Aspect homogène souvent renforcé en périphérie visible sur tous les noyaux présents, y compris les noyaux et kinétoplastes des trypanosomes,

et correspondant à des anticorps anti A.D.N. généralement associés aux précédents.

3 - Aspect réticulé avec fluorescence en reticulum fibrillaire densifié en granulations irrégulières aux points d'intersection du réseau, au niveau des seuls noyaux leucocytaires, assimilable à l'image réticulaire de RITCHIE.

4 - Aspect en gros grains avec fluorescence d'un petit nombre de grains (5 à 6 en moyenne) de taille variée (0,5 à 3 µ) disséminés sur le fond noir des seuls noyaux leucocytaires, assimilables à l'aspect globulaire de RITCHIE.

5 - Aspect en petits grains avec fluorescence en petits grains moins irréguliers et plus nombreux que les précédents, au niveau des noyaux des seuls leucocytes mononuclés.

6 - Aspect tacheté avec fluorescence faite de très fines granulations régulières, serrées les unes contre les autres, au niveau des seuls noyaux leucocytaires.

7 - Aspect nucléolaire avec fluorescence, assez mal visible, d'un seul ou de deux granules au niveau des noyaux des seuls leucocytes mononuclés.

Parmi tous ces aspects, les cinq derniers semblent bien traduire l'existence d'anticorps actifs contre des antigènes différents de l'A.D.N. et de l'A.D.N.-histone (D.N.P.), donc non chromatiniens, mais encore assez mal identifiés.

TRAVAIL

PERSONNEL

C H A P I T R E I I

- RESULTATS D'ENSEMBLE -

I - Technique de recherche des A.A.N.

II - Résultats globaux.

III - Analyse des résultats.

RESULTATS D'ENSEMBLE

I - TECHNIQUE DE RECHERCHE DES A.A.N.

Nous pratiquons la réaction d'immunofluorescence indirecte selon les principes généraux admis dans ce domaine. Nous ne ferons état ici que des modalités pratiques qui nous sont peut-être plus personnelles.

A / Les préparations antigéniques.

Notre matériel nucléaire a varié en fonction de nos possibilités, mais il a été préparé et conservé en suivant pratiquement toujours le même protocole : confection des préparations immédiatement après le prélèvement de sang ou d'organe ; séchage rapide et complet ; stockage des lames à - 80°C, à l'abri de l'air, pour une durée moyenne de un mois.

B / L'eau physiologique tamponnée (pH = 7,2 ; 0,01 MPO_4^-).

Elle est préparée à la demande, à partir d'une solution mère de 10 x c, pour effectuer les dilutions sériques et les lavages de lames.

C / Les sérums sanguins étudiés.

Décantés peu de temps après le prél ment, ils sont aussitôt stockés à - 20° C. Le jour de leur utilisation, ils sont décongelés rapidement à 40° C, homogénéisés et dilués au 1/10 et au 1/30è pour être testés systématiquement à ces deux dilutions sur les trois préparations antigéniques précipitées.

D / L'hétéroimmun sérum fluorescent antiglobulines humaines a toujours été le sérum fluorescent de lapin (conjugué à l'isothiocyanate de fluorescéine) antiglobulines d'homme commercialisée par l'Institut Pasteur. Nous l'employons diluée généralement au 1/50è, sans absorption préalable, mais additionné directement d'un contre colorant, le bleu-Evans, au 1/20 000è.

E / Les réactions. Elles sont effectuées à la température ambiante (18°-24°) avec des temps de contact de 30 mn et des lavages de 15 mn, en évitant soigneusement toute exposition prolongée à la lumière et surtout toute dessication.

F / Les lectures. Elles sont faites le jour même sur les préparations finalement montées en glycérine tamponnée (pH = 7,6 ; 0,1 MPO_4^-) du microscope à fluorescence, toujours en lumière transmise, très généralement en fond clair, parfois également en fond noir à immersion.

Dans ces conditions, les résultats que nous obtenons sont habituellement faciles à observer et à interpréter.

II - RESULTATS GLOBAUX.

Ils figurent donc dans le tableau I.

Jusqu'au 30 janvier 1972, nous avons pu examiner 3260 sérums sanguins provenant de malades différents, et qui nous ont été adressés pour la plupart par les différents services du C.H.U. de Grenoble. Parmi eux, 390 (soit 11,9 %), se sont révélés contenir des A.A.N. En fonction de leur titre, nous les avons classés en trois grandes catégories :

A / Ceux dont le titre avoisine 1/10è et qui représentent 5,8 %.

B / Ceux dont le titre est compris entre 1/10è et 1/100è, et qui représentent 4,7 %.

C / Ceux dont le titre dépasse 1/100è et qui représentent 1,4 % (eux-mêmes subdivisés en trois sous-catégories).

TABLEAU I : TITRES DES A.A.N. OBSERVES

Catégories	Titre en A.A.N.		Nombre de sérums	%	Interprétation sérologique
I	≠10		190	5,8	Sérums très faiblement positifs +
II	10 <	≤100	154	4,7	Sérums faiblement positifs +
III	100<	≤400	25	0,7	Sérums moyennement positifs ++
		>400 2000≤	12	0,4	Sérums fortement positifs +++
		2000<	9	0,3	Sérums très fortement positifs++++
			46	1,4	

III - ANALYSE DES RESULTATS

A partir des données brutes du laboratoire, nous avons pu analyser 293 dossiers cliniques de malades présentant des A.A.N. Parmi les négatifs, nous avons étudié systématiquement les dossiers de malades présentant un lupus, une sclérodermie, une polyarthrite rhumatoïde. Dans ce paragraphe :

- nous ferons l'énumération des résultats positifs en fonction du taux. Puis, avant de les analyser, il nous a paru important de proposer un taux significatif. Dans cette évaluation, l'âge prend une grande importance. C'est pourquoi nous envisagerons ensuite :
  - l'influence de l'âge et du sexe
  - l'essai de détermination d'un taux significatif
  - les résultats en fonction du taux
  - les résultats en fonction de l'aspect de la nucléofluorescence.

TABLEAU II : LES AFFECTIONS RENCONTREES

	1/10	1/20	1/30	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1000	1/2000	1/3000	1/5000	1/10000	1/15000	Chiffre total
AFFECTIONS RHUMATISMALES															
apsulite rétractile				1											1
humatisme inexpliqué	1		1			1°									3
rthrose	2		1												3
stéoporose sénile	2			1											3
outte	4														4
hondrocalcinose					1										1
rthrite pyogène	1		1												2
ehcet	1														1
rthralgies (pithiatisme)	1														1
humatisme gonococcique			1												1
AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES															
czématides psoriasiformes			1												1
soriasis (ttt Rimifon)					1										1
ermatose bulleuse			2												2
chtyose bénigne			1												1
urking brock				1											1
ibrome utérin			1												1
AFFECTIONS ENTEROLOGIQUES															
ernie diaphragmatique	1														1

Présence de cellules B de Heller

	1/10	1/20	1/30	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1000	1/2000	1/3000	1/5000	1/10000	1/15000	21 Chiffre Total
AFFECTIONS NEUROLOGIQUES															
yndrome du tronc cérébral	1														1
amollisement cérébral	1														1
olynévrite	1														1
arkinson	1					1									2
omitialité	1														1
tat confusionnel transitoire	1														1
ervosisme	1				1										2
otomanié(ttt.neuroleptique?)					1										1
AFFECTIONS OPHTALMOLOGIQUES															
véite	1														1
ritis récidivant	3														3
horiorétinite	1														1
atarracte			1												1
AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES															
eutropénie spontanément régressive	2														2
iermer	2		2	1											5
urpura thrombopénique isolé				1											1
hrombopénie isolée				1											1
ymphome d'étiol.indéterminée	1														1
arcome lymphoblastique			1												1
ymphoblastosarcome du grêle			1												1
ymphosarcome splénique			1												1
éticulosarcome splénique				1											1
yélome infraclinique				1											1
eucose myélomonocytaire			1												1
eucose aigue lymphoblastique				1	1										2
eucose lymphoïde chronique				1											1
olyglobulie primitive	1														1
ryofibrinogénémie transitoi.				1											1
anti			1												1

	1/10	1/20	1/30	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1000	1/2000	1/3000	1/5000	1/10000	1/15000	22 Chiffre total
AFFECTIONS NEOPLASIQUES															
Cancer du sein		1													1
Cancer utérin			1												1
Cancer du rectum				1											1
Cancer bronchique				1											1
Cancer antropylorique anaplasique avec mét.hépatique						1									1
Cancer anaplasique poumon									1						1
Cancer secondaire du foie			1												1
Adénocancer sur cirrhose			2												2
Cancer du sein + L.E.D.										1					1
AFFECTIONS HEPATIQUES															
Ictère grave			1					1							2
Ethylisme			2												2
Stéatose hépatique			1												1
Cirrhose éthylique	5		3	2											10
Cirrhose ictérique	1														1
Cirrhose ascitique	4		3	3											10
Hépatite de rencontre chez un cirrhotique						1									1
Hépatite	5		1	3	2										11
Hépatite chronique	1		1										1		3
Tuberculose hépatosplénique			1												1
AFFECTIONS RENALES															
Syndrome néphrotique	3														3
Gestose surajoutée			1												1
Glomérulonéphrite aigue	2				1										3
Glomérulonéphrite chronique	1			1											2
Hématurie cryptogénétique			1												1
Syndrome néphro-anémique transitoire			1												1
Infection urinaire			1	1											2
AFFECTIONS ENDOCRINIENNES															
Basedow			1	1											2
Insuffisance surrénale auto immune probable					1										1

	1/10	1/20	1/30	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1000	1/2000	1/3000	1/5000	1/10000	1/15000	23 Chiffre Total
AFFECTIONS PULMONAIRES ET PLEURALES															
Bronchite aigue et chronique			1	1	1										3
Silicose pulm. et tuberculose pulm. + ttt Rimifon				1											1
Silicose pulmonaire	2	1													3
Ins.respiratoire aigue	1														1
Asthme	2	1													3
Pneumopathie aigue	1		1												2
Epanchement pleural	1			2											3
AFFECTIONS CARDIO-VASCULAIRES															
Péricardite non spécifique	1		1												2
Pleuro péricardite			1												1
H.T.A. essentielle	2														2
Valvulopathie	3	1		1											5
Troubles du rythme	1		1												2
Cardio-angio-sclérose	1														1
Angor	5														5
Infarctus	1			1											2
Dressler	1														1
Artérite	1														1
Endocardite infectieuse	1														1
Gros coeur primitif			1												1
Asystolie	1		1												2
MALADIES INFECTIEUSES															
Brucellose	1			1											2
Hyperthermie inexpliquée	1				1										2
Baisse E.G. isolée				1											1
Dièvre d'origine dentaire			1												1
Septicémie à staphylocoque			1												1
Affection virale				2											2
Toxoplasmose (?) + Hypo-gamma-globulinémie					1										1

	1/10	1/20	1/30	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1000	1/2000	1/3000	1/5000	1/10000	1/15000	24 Chiffre Total
CONNECTIVITES															
a) A.A.N. iatrogènes															
ttt neuroleptiques	1		1	1		2									5
ttt Rimifon + psoriasis					1										1
ttt Pronestyl							1								1
b) Lupus induit															
ttt Pronestyl											1				1
ttt Rimifon											1				1
c) Suspicion de collagénose															
Anticoagulants circulants						1									1
Péricardite ne réagissant qu'aux corticoïdes				1	1										2
Infection urinaire+cachexie									1						1
d) Collagénoses															
Horton	2														2
Angéite	2														2
Dermato-poly-myosite	1		1°												2
Sclérodermie	2			4	4	1	1	1	1		1				15
Polyarthrite rhumatoïde	12	1	2	10	2	1	1		2°°						31
Polyarthrite rhumatoïde à cellule L.E.					1		1		1	1					4
Pleurésie rhumatoïde				1											1
L.E.D.		2		5	5	6	14		3	2	2	1	2	1	43
L.E.C.				1											1
L.E.D. + KC										1					1
P.R.Infantile										1					1

Note : Pour le lupus et la sclérodermie, nous avons fait figurer tous les sérums. Un seul dosage par malade a été effectué dans les autres maladies.

° : suspicion

°° : dont une P.R. datant de la 2ème enfance.

A / Les résultats positifs

Toutes les affections rencontrées sont énumérées dans le Tableau II et regroupées de manière artificielle par spécialité : il est évident que fièvre n'est pas synonyme de maladie infectieuse, que les arthrites septiques auraient pu être classées dans le groupe des affections microbiennes. Nous avons effectué cette classification un peu en fonction de la provenance des dossiers. Rappelons toutefois que l'ensemble des auteurs s'accordent actuellement pour intégrer la polyarthrite rhumatoïde dans le cadre des collagénoses.

Dans la plupart des affections, nous avons pu noter la relative stabilité des taux rencontrés. Une exception : le lupus. D'importantes variations y ont été notées, c'est pourquoi, pour la partie qui lui est réservée, nous avons fait figurer toutes les concentrations.

B / Influence de l'âge et du sexe

Elle est représentée dans le Tableau III où nous faisons figurer le nombre de malades par tranches d'âge de 10 ans, en fonction du taux. Cette courbe est critiquable puisque trois paramètres sont représentés :

- un en abcisse : l'âge,
- deux en ordonnée : le taux et le nombre des malades (un malade = un petit carré).

Toutefois, elle fait ressortir que pour les faibles concentrations l'âge a une influence prépondérante, surtout dans le sexe féminin. Jusqu'au taux de 1/100è, il faut en tenir compte dans les interprétations des résultats.

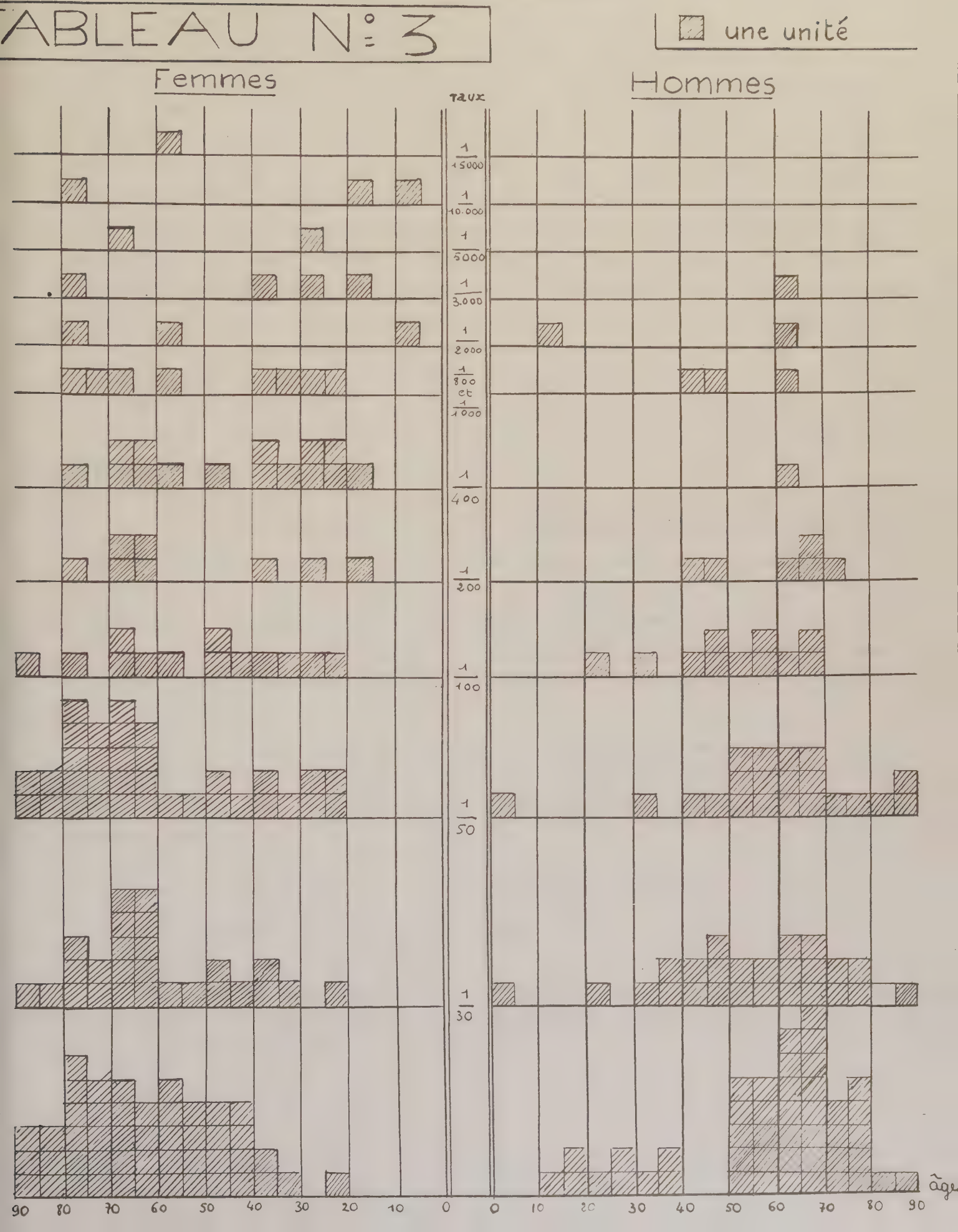
Nous allons voir que beaucoup de ces malades, âgés de plus de 60 ans, ont dans leur sérum des A.A.N. sans rapport apparent avec leur affection. Ceci est conforme avec les données de la littérature (49), (94), (162), (195). A partir de 1/100è, la répartition des A.A.N. est régulière, et l'âge n'a que peu d'importance.

C / Proposition d'un taux cliniquement significatif :

1 - Les données du laboratoire

Entre les sérums nettement positifs ($\leqslant$ 1/100è) et ceux franchement négatifs, nous observons assez souvent des aspects de nucléofluorescence

TABLEAU III : NOMBRE DE MALADES PAR TRANCHE D'AGE EN FONCTION DU TAUX.



faible, pâle, tantôt généralisée à l'ensemble des noyaux présents et bien reproductible, tantôt localisée à certains noyaux et plus difficilement reproductible. Généralement, il s'agit dans le premier cas, de sérums titrant entre 10 et 100, et dans le second cas de sérums titrant aux environs de 10. Du point de vue théorique, cette grande dispersion dans les titres comme dans la netteté des images de fluorescence nucléaire pourrait n'être que le reflet de la très grande hétérogénéité des anticorps mis en évidence. Bien des exemples dans les différents domaines de la sérologie tendent à prouver que "le niveau d'énergie" d'une liaison antigène-anticorps "définit la spécificité de l'anticorps" et que "pour un antigène donné il n'y a pas de solution de continuité entre l'anticorps très spécifique et les immunoglobulines dépourvues de propriétés anticorps" (161). Du point de vue pratique, ces variations nous paraissent parfois très gênantes, si l'on veut bien considérer que des artéfacts sont toujours possibles et que la seule fixation de globulines à la surface de structures figurées est un argument immunologique relativement fragile pour la démonstration de leur activité anticorps.

2 - Les mêmes difficultés se retrouvent sur le plan clinique. Il nous est apparu en effet que pour les taux faibles, les maladies paraissaient très hétérogènes et que le nombre d'affections où il n'avait jamais été retrouvé d'A.A.N. (infarctus du myocarde, hernie diaphragmatique, fibrome utérin, arythmie cardiaque..) était trop important. Nous avons pu d'ailleurs vérifier chez des donneurs de sang la relative fréquence des A.A.N. sans manifestations pathologiques, ceci jusqu'au taux de 1/50è.

C'est pourquoi sur cet ensemble d'arguments, il nous a paru licite de ne prendre en considération que les concentrations égales ou supérieures à 1/50è ; ce dernier titre pouvant être considéré, au sens clinique du terme, comme un taux limite.

D / Les résultats en fonction du taux

Ils sont résumés dans le tableau IV. Pour les raisons déjà données nous n'avons fait figurer que les taux extrêmes pour le lupus et le taux moyen pour les autres affections.

- Dans le groupe faiblement positif (1/50è ≤ ≤ 1/100è) on rencontre :
  - . 8 sérums lupiques
  - . 2 A.A.N. d'origine médicamenteuse probable
  - . 8 sclérodermies
  - . 10 polyarthrites rhumatoïdes
  - . 2 affections hépatiques
  - . 6 hémopathies
  - . 1 néoplasme
  - . 20 affections diverses

- Dans le groupe moyennement positif (1/200è ≤ ≤ 1/400è)
  - . 11 sérums lupiques
  - . 3 A.A.N. d'origine médicamenteuse probable
  - . 1 sclérodermie
  - . 1 P.R.
  - . 3 suspicions cliniques de collagénoses
  - . 1 Néoplasme

- Enfin, dans les groupes très positifs (< 1/400è)
  - . 12 sérums lupiques
  - . 2 authentiques sérums lupiques induits
  - . 1 A.A.N. d'origine vraisemblablement médicamenteuse
  - . 3 sclérodermies
  - . 3 P.R.
  - . 1 affection hépatique
  - . 1 néoplasme
  - . 1 cas d'affection urinaire sur laquelle nous reviendrons.

L'on constate qu'au-dessus de 1/2000è il n'existe que des lupus et une hépatite chronique active. A ce taux, les cellules de Hargraves sont d'ailleurs constantes.

Au total, si l'on remarque une forte prédominance des maladies du collagène dans ce dernier groupe, dans le premier groupe où les A.A.N. sont à des concentrations faibles, les affections variées sont bien plus fréquemment représentées.

Réticulaire OU TACHETE

HETEROGENE

HOMOGENE

RENFORCEMENT PERIPHERIQUE

Légendes :
- o hétérogène à gros grains
- • hétérogène à petits grains
- > réticulogranité
- > réticulaire
- | hétérogène indéterminé

Divers (péricardite)
Néoplasme
P.R.
P.R.
Divers
Néoplasme
Hémopathie
Collagénose
P.R.
Sclérodermie
A.A.N. d"origine médicamenteuse probabl
L.E.D.
Divers
Néoplasme
Hémopathie
Affection hépatique
Collagénose
P.R.
Sclérodermie
Lupus induit + A.A.N. d'origine médic
L.E.D.
Collagénose
Affection hépatique
P.R.
Sclérodermie
Lupus induit + A.A.N. d'origine médic
L.E.D.

1/150è 1/100è 1/200è 1/400è 1/800è 1/1000è 1/2000è 1/3000è 1/6000è 1/10000è 1/15000è

E / Résultats en fonction de l'aspect

1° - Sur le plan biochimique

Nous avons recherché 40 fois environ les anticorps anti-D.R.N.P. par la méthode d'agglutination de latex sensibilisées et les anticorps anti A.D.N. par l'étude d'immunofluorescence du noyau de trypanosome.

a) L'aspect périphérique ou homogène à renforcement périphérique s'est accompagné six fois sur sept d'une nucléofluorescence du noyau de trypanosome. A l'inverse, celle-ci s'est toujours accompagnée de l'un des deux aspects précédents, jamais dans le très petit nombre de cas étudiés d'une répartition homogène seule ou hétérogène.

Lorsque seul l'aspect périphérique était représenté (1 fois) les cellules L.E. étaient absentes. Elles existaient dans les 6 autres cas.

b) La positivité de la réaction au latex D.R.N.P. s'est toujours accompagnée d'une nucléofluorescence homogène à renforcement périphérique (= 5 fois) ou homogène seule(= 9 fois). Par contre, l'aspect homogène ne s'accompagne pas obligatoirement d'une réaction positive au latex D.R.N.P.

La positivité de cette réaction implique toujours la présence de cellules L.E. et d'une forte concentration en A.A.N. ($\leqslant$ 1/100è), sauf un cas sur lequel nous reviendrons.

Au total :

. l'aspect périphérique associé ou non oriente fortement vers la présence d'anti A.D.N.

. la nucléofluorescence homogène, associée ou non à l'aspect précédent, vers la présence d'anti D.R.N.P.

Toutefois, dans d'assez nombreux cas, la topographie de la fluorescence observée est difficile à préciser, qu'il s'agisse d'aspects mixtes(par exemple fluorescence homogène pâle avec gros grains brillants), ou qu'il s'agisse d'images intermédiaires, peut être indédite. En outre, comme cela a été souvent signalé, deux ou trois aspects différents peuvent être fournis par le même sérum en fonction de la dilution utilisée. Il est en général admis que le sérum contient plusieurs types d'A.A.N. à des concentrations variables : d'homogène elle devient mouchetée si les A.A.N. responsables du 1er aspect sont en concentration plus faible que ceux responsables du 2è (15), (25), (153), (199).

Enfin, en dépit de l'intérêt que nous retirons de la lecture de nos préparations en I.F.I., nous ne parvenons pas à nous assurer que les aspects de N.F. observés peuvent servir de règle stricte pour différencier les différents A.A.N. entermes biochimiques. SEIGNALLET (177), et d'autres auteurs, ont rencontré parfois ce genre de discordance (par exemple : présence d'anti A.D.N. avec un aspect réticulé).

2° - Sur le plan clinique

Les résultats sont également retrouvés dans le tableau IV

a) dans le groupe où la nucléofluorescence est hétérogène, on trouve 47 affections qui se répartissent ainsi :

. 4 lupus

. 4 sérums où l'on relève la présence d'A.A.N. d'origine probablement médicamenteuse (3 fois il s'agissait de neuroleptiques, 1 fois d'Izoniazide).

. 10 sclérodermies

. 6 P.R.

. 3 suspicion de collagénose : 1 malade ayant présenté successivement une septicémie à corynébacterium favorisée par une agranulocytose, puis un syndrome de Guillain BARRE, 1 péricardite avec atteinte de l'état général ne réagissant qu'à la corticothérapie, 1 lupus érythémateux chronique

. 1 leucose aigue myéloblastique

. 1 cancer pulmonaire et un cancer gastrique, tous deux de nature anaplasique

. 17 affections variées parmi lesquelles on relève :

- chez un homme de 28 ans un cas d'hypo-gamma-globulinémie avec une sérologie positive pour le toxoplasme. On sait qu'il a été retrouvé des A.A.N. au cours de la mononucléose infectieuse (74), (122). Y a-t-il corrélation entre la sérologie positive pour le toxoplasme et les A.A.N. ? On peut se le demander.

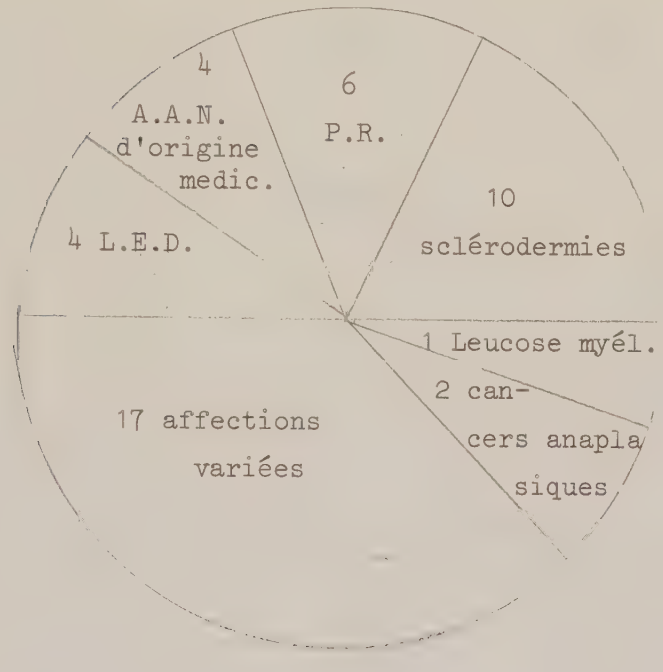
- d'ailleurs, on retrouve deux affections virales probables dans ce groupe, une fièvre au long cours, d'allure brucellienne, deux authentiques fièvre de Malte. Ceci ne semble pas avoir été décrit dans la littérature. Mais BRAUN, in BECK (25), a constaté la formation d'anticorps anti A.D.N. en injectant à des animaux des préparations purifiées d'A.D.N. extraits de Brucelle Abortus.

- enfin, une malade présentant un état cachectique associé à une infection urinaire. Les A.A.N. étaient notés à un taux de 1/1000è. Une réhydratation associée

à des antibiotiques urinaires l'ont améliorée, mais dans ce cas il faut être prudent avant d'imputer leur présence à l'âge. Car, si le sérum de vieillard peut contenir des A.A.N., ceux-ci n'y sont retrouvés, comme nous l'avons vu, qu'à de faibles concentrations.

Le tableau V donne la répartition des maladies retrouvées dans la nucléofluorescence hétérogène.

TABLEAU V



b) Les affections donnant une nucléofluorescence homogène sont moins disparates. Sur 27 affections on retrouve :

. 7 L.E.D.

. 2 cas d'A.A.N. d'origine médicamenteuse probable, l'un réalisant un authentique syndrome lupique induit par le Rimifon

. 1 sclérodermie

. 6 polyarthrites rhumatoïdes dont 2 P.R. à cellule L.E.

. 1 suspicion de collagénose traduite par une péricardite avec atteinte de l'état général, péricardite ne réagissant qu'à la corticothérapie

. 3 affections hépatiques : 1 hépatite cholostatique, 1 cirrhose ascitique, 1 ictère grave

. 5 hémopathies : 1 leucose aigue paralymphoblastique, 1 purpura thrombopénique idiopathique, 1 thrombopénie isolée, 1 leucose lymphoïde chronique;

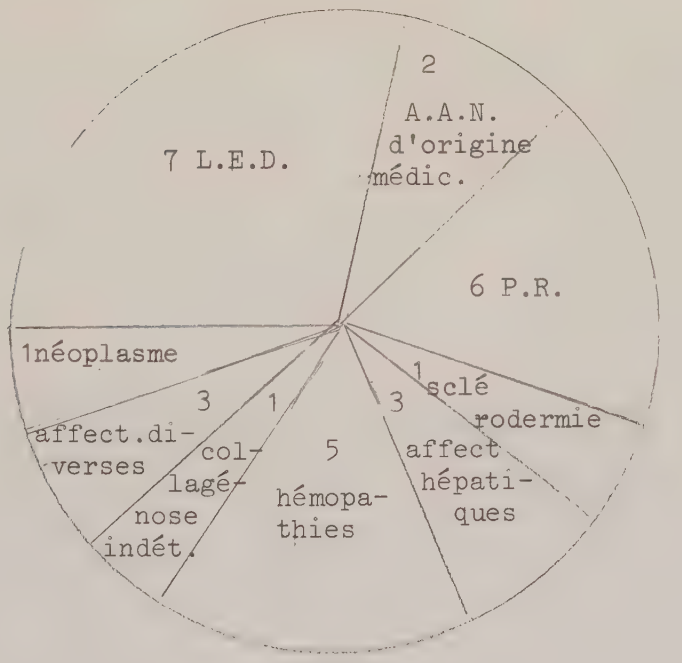
1 maladie de Biermer atypique chez une femme de 81 ans

. 1 cas de métastase pleurale d'un cancer du sein avec une sérologie lupique complète

. 4 affections diverses : 1 état dépressif (on ne sait si la malade était aux neuroleptiques), 1 ostéoporose sénile, 1 myélome infraclinique chez une femme de 86 ans (la présence d'A.A.N. (1/50è) ne parait ici imputable qu'à l'âge, au même titre que la dysglobulinémie et la plasmocytose médullaire. Il n'a en effet jamais été décrit d'A.A.N. au cours des myélomes), 1 chondrocalcinose articulaire chez une femme de 72 ans (1/100è).

Le tableau VI donne la répartition des maladies donnant une nucléofluorescence homogène.

TABLEAU VI

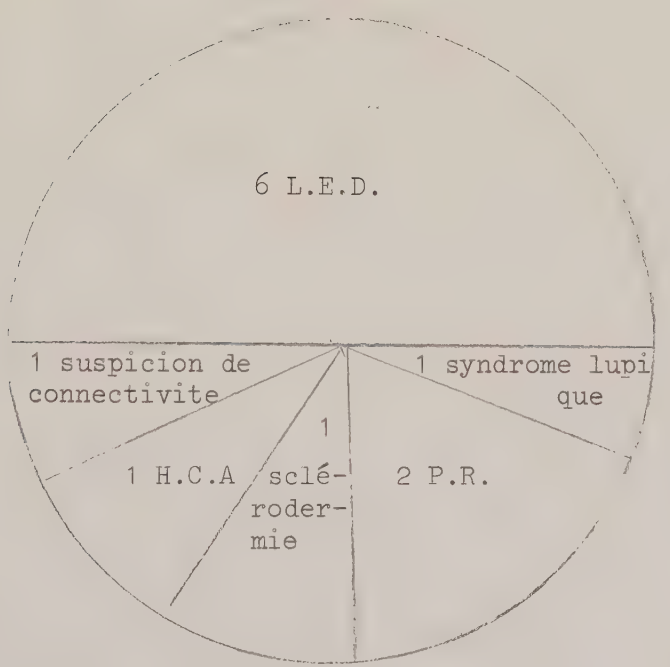


c) L'aspect périphérique ou homogène à renforcement périphérique regroupe une série d'affections très homogènes. La prédominance des lupus est nette. On retrouve :

. 6 lupus
. 1 syndrome lupique induit par la procaïnamide
. 1 cas de sclérodermie
. 2 P.R. dont une polyarthrite juvénile avec cellules de Hargraves
. 1 hépatite chronique active
. 1 affection se traduisant par des hémorragies digestives dues essentiellement à la présence d'anticoagulants circulants (il n'existait pas de lésion radiologiquement décelable malgré un bilan très complet).

Le tableau VII donne la répartition des maladies donnant une nucléofluorescence homogène à renforcement périphérique.

TABLEAU VII



CHAPITRE III

LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

I - VALEUR DIAGNOSTIQUE

II - VALEUR PRONOSTIQUE DU TAUX INITIAL

III - VALEUR EVOLUTIVE. INFLUENCE DU TRAITEMENT

IV - INFLUENCE DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE SUR LES A.A.N.

LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

Nous avons retenu 22 dossiers et 53 sérums, la plupart des malades ayant fait l'objet de plusieurs prélèvements. Ceci nous a permis d'étudier la valeur diagnostique, pronostique et évolutive, l'influence du traitement, les rapports éventuels avec les signes biologiques. Mais il importe de signaler qu'il s'agit d'une enquête rétrospective avec toutes les lacunes et difficultés que comporte un tel travail.

Le tableau VIII donne les résumés des observations cliniques biologiques, et le traitement. Son effet peut être apprécié à la ligne suivante.

Le tableau IX : l'ensemble des taux et aspects observés

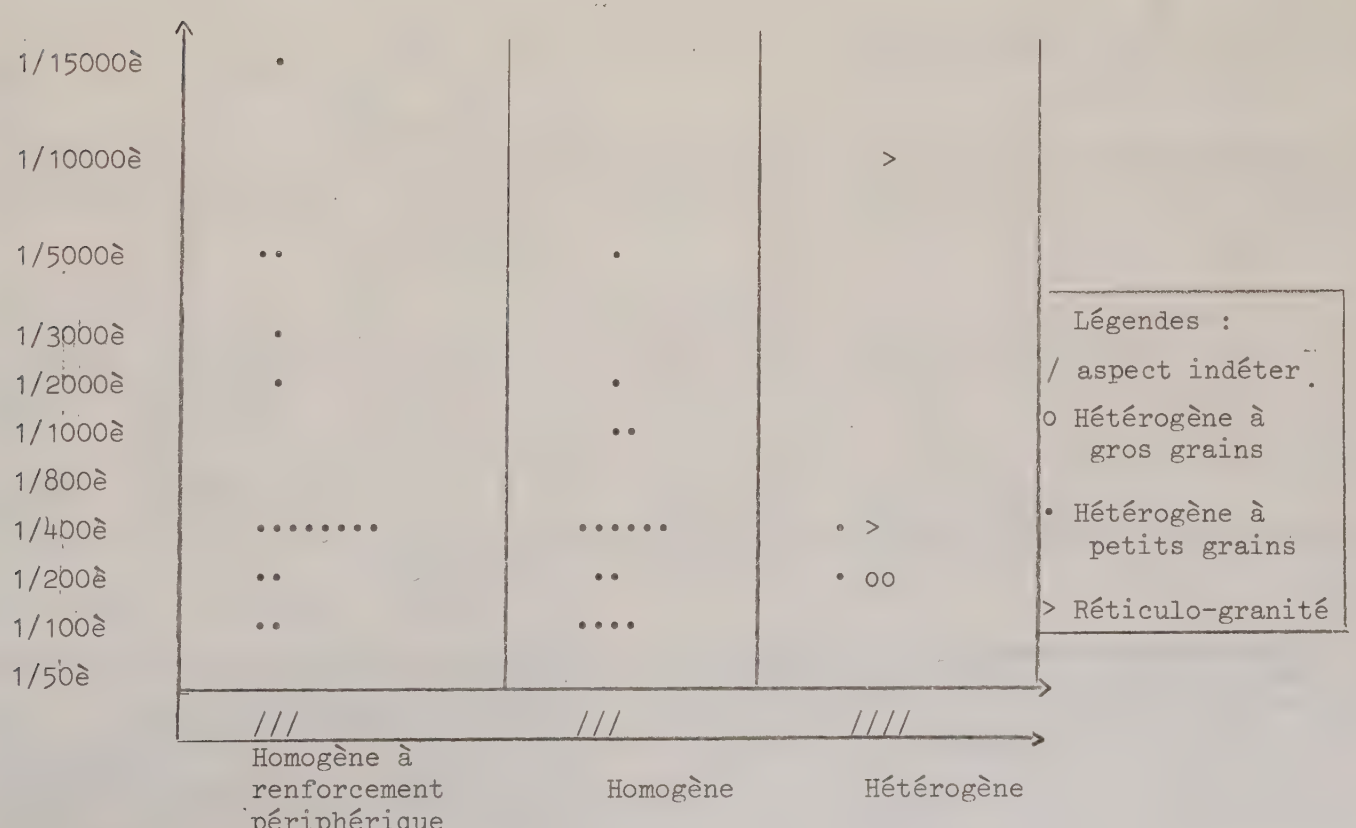


TABLEAU VII

N°	NOM	SEXE	AGE	DATE	TAUX	ASPECT	CLINIQUE
1	R..	F.	54	III 69	1/2000	homogène à renforcement périphérique	- Fièvre 38° 39° - Pleuro péricardite lupique.
				VI 69	1/15.000	"	- Apyretique.
2	B..	F.	61	XI 67	1/100	homogène à renforcement périphérique	- polyarthrite - splénomégalie - hépatomégalie
				XII 67	1/400	id.	
			63	X 69	1/200	id.	"Etat clinique satisfaisant" (consultat
			64	VII 70	1/5000	id.	- douleurs fixes et permanentes prédo minant aux 2 poignets et 2 genoux - Hépatosplenomegalie - Rétinite hypertensive
			65	VIII 71	1/3000	id.	- asthénie profonde - atteintes articulaires par poussée - hépatosplenomégalie
			66	III 72	1/5000	id.	- Hospitalisé pour bilan d'H.T.A. - aucun signe clinique de la série lupi - splénomégalie
3	F..	F.	24	I 68	1/5000	Homogène	- arthralgies type inflammatoire - alopécie - splénomégale
			28	I 72	1/400	Homogène	- péricardite lupique transitoire - exanthème lupique typique - syndrome néphrotique sévère
				V 72	1/100	Homogène	- disparition des signes cliniques
4	C..	F.	25	V 69	1/400	Homogène	- arthralgies - erytheme facial en ailes de papill
5	B..	H.	68	2. IX 69	1/2000	Homogène	- Fièvre 38° 39° - arthralgies multiples - pleuro-péricardite lupique
				10. IX 69	1/200	id.	- normalisation de la température - disparition des signes cliniques
				3. X 69	1/100		Va bien

résumé des observations

INFLAMMATION	¢ LE	DIVERS	MYELOG.	BILAN DE COAGULATION	BILAN RENAL	TRAITEMENT
++++	+++	- B.W dissocié - Nelson <0 - L-W.R <0	Plasmocytose + eosinophile		- Prot. <0 - Addis = 200000 GB/mn	Prednisone : 60 mg / 24h Chloroquine 600 mg/24h
++	+	0		- Allongement du tps de thromb - Baisse A.P.S - Fibrinogène	Addis : 90.000 blancs/mn	
+++	++	L.W.R <0				chloraminophène
+++	++++					chloraminophène arrêté 15 j avant le dosage suivant
+++	++	Ig G = 18,5 Ig A = 3,9 Ig M = 0,8			P.B.R : lésions de nephro Angio-sclerose	Chl.
++	+					
+	+	Compl C_3 = 0,90			clearance urée : 42 clearance créatine : 62 mais H.T.A	- Chloraminophène - tensimic
++++	++++	Ig G = 27 Ig A = 4,5	normal		- Addis : N - Protéinurie : traces - Cl non faite	A.P.S
++++	++	Fraction C'_3 du complément 0,43 Fraction C'_3 = 1,65	/		- Addis : 20000 Bl. - Prot. : 8 g / 24 h - Cl. urée = 39 - Cl. créat. = 48 - Cl. urée = 82 - Cl. créat. = 90	- A.P.S - Prednisone = 60 mg/j - azathioprine 2 cp/24h
+++	+					
+++	+++	L <0 . WR = 1/64°	plasmocytose			- Prednisone 60 mg - A.P.S
++	+++					id.
0	non faites					

6	O..	F.	70	VIII 69	$\frac{1}{400}$	Homogène	- Syndrome néphrotique chez un L.E.D évoluant depuis 4 ans, ayant été traité antérieurement aux sels d'or, et traité depuis 2 ans aux corticoïdes - Etat subfébrile : 38°
7	H..	F.	67	VI 69	$\frac{1}{400}$	Homogène	- Fièvre à 38° depuis 2 mois - arthralgies inflammatoires - asthénie
			67,5	XII 69	$\frac{1}{400}$	id.	- Hépatite de rencontre.
8	F..	F.	23	VII 65	$\frac{1}{100}$ (à Lyon)	Homogène à renforcement périphérique	- Anémie - tâches en ailes de papillon sur le visage.
			25	III 67	$\frac{1}{20^e}$		- douleurs art. épaules.
				VI 67	$\frac{1}{200}$	id.	- arthralgies - récidive cutanée
				VIII 67	$\frac{1}{100}$	id.	
				V 68	$\frac{1}{400}$	id.	- récidive articulaire - asthénie profonde.
9	P..	H.	50	IV 69	$\frac{1}{200}$	Homogène	- début 3 ans auparavant - amaigrissement. arthralgies - nodules dysoriques au F.O
				I 70	$\frac{1}{100}$	Homogène	- décès le lendemain du prélèvement dans un tableau de cachexie hyperthermi
10	Z..	F.	17	29. VI 70	$\frac{1}{400}$	Moucheté à petits grains	- arthralgies de type R.A.A.
				16. VII 70	$\frac{1}{200}$	id.	- fièvre à 39° - arthralgies multiples - exanthème typique au visage
			18	X 71	$\frac{1}{5000}$	Homogène à renforcement périphérique	- fièvre à 39° - oedème palpébral - erythème au niveau des 2 mains
11	S..	H.	46	XI 67	$\frac{1}{200}$	Moucheté à gros grains	- Evolue depuis 6 mois - dermatose à la face dorsale des mains et du visage
				I 68	$\frac{1}{1000}$		- Température en plateau. - amélioration des signes cutanés - frottement péricardique.
				IV 68	$\frac{1}{200}$		- Récidive des lésions cutanées - Amélioration de l'état général.

+ +	+	L.W.R = —			Addis = 44000 H/mn 17000 Bl/mn Protéinurie = 10 g/24h cl. créat. = 50 P.B.R : anses capil. . taches fil de fer	Prednisone = 40 mg
+ +	positives	L.W.R = $\frac{1}{128}$	Plasmo-cytose		Addis = N Prot : 0,09 g / 24h Urée = 0,45 g	Prédnisone : 15 mg
+ +	+ + +				Prot : traces urée : 0,37 g/l.	
+ +	positives				Protéinurie < 0 Addis : N	A.P.S. + Corticoïdes
						A.P.S
	positives					A.P.S
						A.P.S + chlorambucil 6cp/24h discontinu (→ leucopénie
	+ + +				Protéinurie < 0 Addis = N	
+ + +	+				. Protéinurie : 2,5 g/j. - Addis 25000 H/mn 500 Bl/mn - cl. urée = 30	Prednisone 30 mg / 24h
+ +	+					
+ +						Prednisone : 30 mg
+ +	B de Heller	erythrocyte			- Prot < 0 . Addis = N - clearance créat = 74	ordonnance de Betnesol prise irrégulièrement
+ +	+ +	- auto anticorps anti erythrocytes - LWR < 0 - ↗ Ig G - ↘ C3				
+ + +	+	B.W < 0		Allongement modéré du temps de Howell et de constantes longitudinales	Addis = N Protéinurie < 0	
+ + +	+	kolmer + + +			Addis : N Protéinurie 1,6 g clearance créat : 69 clear. urée = 41	- Solupred - Nivaquine
+	+				addis : N Protéinurie = 1,69 /l cl. urée : 35	

12	M..	F.	30	VIII 68	1/400	Homogène à renforcement périphérique	- Evolue depuis 4 ans. - Atteinte sévère de l'E.G. - Eruption typique au niveau du visage
			31	II 70	1/400		- Arthralgies fugaces - Va bien par ailleurs
			32	VI 70	1/50		- asthenie - Hydarthrose genou G - pas de signes cutanés
				XI 70	1/400	Homogène à renforcement périph.	- reprise clinique sévère à la suite du sevrage.
				XII 70	1/400		Reprise de l'état general
13	P..	F.	41	X 67	1/100	Homogène	- Arthralgies - atteinte peu sévère
				II 68	1/20		"va très bien" (consultation)
14	E..	F.	33	I. 67	1/400	Homogène à renf.t périphérique	- Arthrites inflammatoires. Epistaxis. Taches ecchymotiques au niveau des 2 mollets.
			35	VI 69	1/400		- Nécrose des 2 et 3° doigts droits
			36	VI 70	1/30		- Accouchement d'un foetus macéré
15	P..	F.	33	II 67	1/20	Homogène	- Asthenie profonde. - Rate palpable
				IV 67	1/20		- "Va bien"
16	T..	F.	22	II 67	1/1000	Homogène	- Polyarthrite de type P.R. ayant été traitée il y a un an par des sels d'or + corticotherapie - Etat subfebrile : 38°
			26	III 71	1/3000	Homogène à renforcement périphérique	- Péricardite - Fievre. Atteinte de l'E.G.
17	B..	F.	25	III 69	1/50 1/10 <0		- Néphropathie lupique : - Insuffisance rénale chronique en dialyse iterative depuis 3 ans
18	B..	F.	40	IV 70	1/400	Homogène	- Lupus évoluant depuis 63 - traité par la corticothérapie. E.G: floride
19	B..	F.	67	III 70	1/5		- Douleurs fugaces épaule G et poignet, type streptococcique - Hépatomégalie modérée. Endosc. normale
				II 71	1/400	Hétérogène en grains	- atteinte de l'état général - Possibilité d'hépatite lupoïde ?

+++	+	W.R = 1/128° B.W dissocié				Phosphate de Bethamétasone = 6 cp
+++	++	L-W.R < 0 B.W = serum anticomplementaire			clear. urée = 47 clear. créatine = 75	id.
+++	±	IgG = 20 IgM = 1,35 IgA = 2,3			Addis = 50 000 R/mn 4 000 B/mn Prot: 0,40 / 24h Clear. urée = 51 Clear. Creat. = 90	corticothérapie remplacé par l'Indométacine
					P.B.R : lésions épi. et endothéliales	Remise à la corticothérapie
+	+					chlorambucil
+	−					
+	++++	IgG ↗ IgA ↗ IgM ↘ C'3 ↘	Pymphoplasmocytose importante	Anticoagulants circulants	clearance ininterprétable	Prednisone : 30 mg / 24h
+++	+++	IgG ↗ IgA ↗		id.		Prednisone : 60 mg/24h pris irrégulièrement
++	< 0				Alb: 2g; el = 20 P.B.R Nécrose fibrinoïde de la basale. - néphrite interstitielle.	
++	+	↗ IgG			- urée - Addis - Prot: = N	A.P.S
0	0					
++	++++	↗ IgG ↘ C'3			Chimie Ur. = N	Prednisone : 30 mg.
++	++					
+	< 0					
+	< 0					
+++	< 0	Traces protéinurie				
+++	++	IgG = 21 IgA = 5,6 IgM = 0,3				

20	A..	F.	61	X 71	1/1000	Homogene	Lupus suspecté depuis 61, mais A.A.N. non demandés et ¢ L.E toujours <0. Lupus incertain
21	A..	F.	19	IX 71	1/10.000	Réticulo-granité	- Exantheme au niveau des genoux - Arthralgie fugace. Hydarthrose genou D - Nodules dysoriques
22	R..	F.	77	XII 71	1/1000	Homogène	- Asthenie . Amaigrissement. - Phlébite obl M.I.G . Asystolie

+ + +	< 0	Lésions épidermiques compatibles avec un lupus				
+ +	∅ B. de Heller	L.W.R < 0 IgG = 18 IgA = 2,2 IgM = 1 C'_3 = 0,80	• Lésions cutanées caractéristiques du lupus.			A.P.S.
+ + +	+ + +	IgG = 11,2 IgA = 2,15 IgM = 0,20				

I - VALEUR DIAGNOSTIQUE

A / Taux et date d'apparition :

Comme on peut le voir, 10 sérums sur 53 sont négatifs ou ont une positivité insignifiante.

Treize malades ont fait l'objet d'une recherche d'A.A.N. lors de la première atteinte clinique (malade n° 1, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 21, 22). Douze patients avaient des A.A.N. très positifs. Les deux malades (observation n° 15 et 19) faisant exception, prêtent à discussion : la première constitue très probablement une erreur car elle a une réaction au latex D.R.N.P. positive, et elle présente des cellules de Hargraves. Or, chacunde de ces deux réactions sont moins sensibles mais plus spécifique que la méthode d'I.F.I.

Le deuxième cas est plus complexe : il s'agit d'une femme de 67 ans, hospitalisée en février 1970 pour des douleurs articulaires fugaces et migratrices, avec une hépatomégalie. Le bilan hépatique est rigoureusement normal, y compris l'histologie. Les sérologies streptococciques et lupiques sont négatives, par contre les signes inflammatoires marqués.

Un an plus tard, elle est revue pour le même tableau auquel s'ajoute une atteinte de l'état général : le bilan biologique hépatique est toujours normal, mais l'histologie montre des lésions modérées d'hépatite lupoïde et les A.A.N. sont franchement positifs, les cellules L.E. présentes. Doit-on situer le début de l'affection au deuxième séjour ? Cette hypothèse est certes discutable en raison de l'intensité des signes inflammatoires dès la première étude (le fait qu'il s'agisse d'une hépatite lupoïde ou d'un L.E.D. ne change rien au problème de la sérologie lupique). Si l'on accepte cette hypothèse, on a un rapport de 12/12 avecdes taux extrêmes allant de 1/100è à 1/10000è, encore que le premier taux était noté chez un malade dont l'atteinte clinique était peu sévère (était-ce un lupus bénin tel que l'ont décrit KAHN et coll (120) ?), et il s'agissait de l'un des premiers dosages faits à Grenoble (plus bas que ceux actuels).

La moyenne est de 1/1876.

Au total : présnece en règle précoce, à un taux élevé et dans tous les cas. On ne le discute plus, les A.A.N. sont indispensables mais non suffisants pour affirmer l'affection (54), (87), (94), (147). Insistons sur la précocité d'apparition des A.A.N. : à ce sujet, BARNETT oppose le lupus et syndromes lupiques, hépatite lupoïde d'une part et P.R. commune d'autre part, où ils sont présents à une date plus tardive de l'évolution (15).

B / Les aspects de la nucléofluorescence

L'aspect initial des 22 premiers prélèvements se répartit ainsi :

. périphérique ou homogène à renforcement périphérique = 5 fois (groupe 1)

. homogène = 18 fois (groupe 2)

. hétérogène = 4 fois (groupe 3)

Dans un cas (le taux était de 1/50è) l'aspect n'a pu être déterminé.

Si l'on considère les 12 malades n'ayant reçu aucun traitement :

. groupe 1 = 3 fois

. groupe 2 = 7 fois

. groupe 3 = 3 fois,

les proportions sont sensiblement les mêmes.

L'aspect homogène à renforcement périphérique, bien que rare (5 fois sur 16 ou 3 fois sur 10) est hautement caractéristique. Il n'est pas rigoureusement spécifique, puisque en dehors d'affections voisines, telles que P.R. à cellule L.E., hépatite lupoïde, nous ne l'avons rencontré que dans un seul cas de polyarthrite rhumatoïde banale sur 60 et une sclérodermie. Ceci est en accord avec les données de la littérature.

Si l'on admet qu'il correspond, la plupart du temps, à des anticorps anti A.D.N., MONNIER et coll (147) retrouvent ceux-ci dans 54,7 % dans le lupus non traité, 14,8 % des sclérodermies, 6,8 % des P.C.R.

L'aspect homogène est beaucoup plus fréquent mais moins spécifique. Il est relevé chez 11 malades sur 18, ou 7 fois sur 13, si l'on ne considère que les patients purs de tout traitement. Mais nous avons vu qu'il se rencontre dans beaucoup d'autres affections.

Enfin, l'aspect hétérogène a été rencontré 4 fois sur 17 ou 3 fois sur 13. Il est beaucoup moins fréquent, et souvent rencontré dans d'autres maladies. Mais ici une notion de taux intervient (2 cas à 1/400è, 1 cas à 1/10000è). L'ensemble des autres collagénoses se situant à un taux beaucoup plus bas, BURNHAM (42) estime que cet aspect est spécifique de la sclérodermie. La plupart des auteurs évocateurs de cette affection, BECK (23), retrouve ce type de nucléofluorescence dans 15 lupus sur 57 et 9 sclérodermies sur 32. En fait, il semble admis actuellement que l'aspect moucheté correspond à 2 antigènes différents (153) :

- celui du lupus est un antigène nucléaire non chromatinien, antigène dit Sm soluble dans les tampons phosphate très dilués (199),

- celui de la sclérodermie, un antigène chromatinien de distribution différente de l'antigène Sm soluble.

EN RESUME

1° - L'aspect périphérique ou homogène à renforcement périphérique rend le diagnostic de lupus très probable. Il est absent dans 2/3 des cas environ. Il n'est donc pas indispensable au diagnostic.

2° - L'aspect homogène ne donne pas à lui seul le diagnostic. C'est un bon support dans un syndrome clinique et biologique compatible avec la maladie.

L'absence de l'un de ces deux types implique une grande exigence pour affirmer le diagnostic.

3° - Il en va de même lorsque c'est l'aspect hétérogène qui est mis en évidence, dont la spécificité est pauvre.

C / Valeurs diagnostiques par rapport aux autres examens à visée immunologique :

1° - Par rapport à la cellule de Hargraves : elle n'est revenue positive, alors que l'affection évoluait depuis peu, que 17 fois sur 19.

Elle est plus spécifique puisqu'on ne la rencontre que dans trois polyarthrites rhumatoïdes (dont une polyarthrite juvénile et une sclérodermie) les 3 P.R. étant d'ailleurs des formes frontières sur lesquelles nous reviendrons.

Si l'on excepte l'observation n° 15 sur laquelle nous avons émis les plus grandes réserves quant à la valeur du faible taux, nous n'avons pas rencontré de cellules de Hargraves à des taux inférieurs à 1/100è et même 1/200è si l'on s'en tient aux dosages actuels plus sensibles. Pour être tout-à-fait affirmatif, il aurait fallu mener une enquête à partir du laboratoire d'hématologie où se recherche cette cellule. Mais il est bien admis que la présence de cellules de Hargraves s'accompagne à peu près constamment d'A.A.N. (145), (162), (194). Il est intéressant de noter que dans les deux cas où les cellules L.E. étaient initialement absentes, on notait la présence de cellules à inclusion n'ayant pas complètement perdu sa structure chromatinienne, ce qui nous amène à discuter :

2° - La valeur diagnostique de la cellule B de HELLER

En dehors de ces deux authentiques cas de lupus, nous la

trouvons dans :

- une tuberculose hépato-splénique avant traitement à l'I.N.H. (A.A.N.1/30è)
- un rhumatisme inexpliqué (A.A.N. 1/200è)
- une cirrhose ascitique (A.A.N. 1/30è)
- une polyarthrite rhumatoïde (A.A.N. 1/30è)
- trois polyarthrites rhumatoïdes (A.A.N. < 0)

L'on peut constater la plus grande disparité des affections rencontrées, et une corrélation moins étroite avec les A.A.N. Sa valeur est bien plus faible; ceci n'est pas discuté. Tout le monde insiste sur le fait qu'il importe de faire la distinction entre cellule de Hargraves et cellule B de Heller. Mais, nous n'avons jamais vu écrit qu'elle était dépourvue de signification. Par contre, les rhumatologues parisiens, DELBARRE, KAHN, LABROUSSE (66), (115), (118), (119), (126) ainsi que MARMONT (136), lui accordent une grande valeur. Tous affirment qu'elle peut se voir dans un lupus au début. Mais, selon nous, les A.A.N. y sont indispensables à un taux suffisant (1/200è). Poussons plus loin le parrallèlisme A.A.N. et cellule B de Heller au cours du lupus en envisageant l'aspect de la nucléofluorescence des A.A.N. Dans les deux cas, celle-ci était hétérogène (mouchetée à petit grain dans l'observation n°10, réticulogranitée dans l'observation n°21). Cette dernière a fait l'objet d'un dosage récent qui n'a pu être répété. Par contre, chez la jeune Z... qui parait avoir suivi son traitement de manière assez fantaisiste (ce fait est important nous verrons pourquoi), sont apparues des cellules de Hargraves typiques, tandis que la nucléofluorescence devenait mixte : homogène à renforcement périphérique. Ceci est conforme à ce que nous avons dit : la nucléofluorescence homogène correspond le plus souvent à un anticorps anti-désoxyribonucléoprotéine, et ce dernier est responsable du phénomène L.E.

Donc, A.A.N. de type hétérogène, avec des cellules B de Heller, peuvent se voir au début d'un lupus.

II - VALEUR PRONOSTIQUE DU TAUX INITIAL

Nous n'avons eu à déplorer qu'un seul décès dans un tableau de cachexie fébrile. Il s'agit d'un malade de 50 ans (observation n°9), chez qui l'affection a été découverte avant que la recherche des A.A.N. ne se fasse à Grenoble.

Deux malades (observations n°3 et n°14), pris au début de leur maladie, et qui ont fait une néphropathie lupique (en 4 ans et 2 ans), avaient un taux initial de 1/5000è et 1/400è. On ne peut tirer aucune conclusion de ces deux cas isolés. Mais il semble bien que la concentration n'ait que peu de valeur dans l'absolu mais doit être interprétée dans le temps chez le même malade. Toutefois, PELTIER (152), signale que les sérums contenant des A.A.N. fixant le complément (c'est-à-dire susceptibles de déterminer des lésions rénales) sont des sérums contenant des A.A.N. à forte concentration.

III - VALEUR EVOLUTIVE. INFLUENCE DU TRAITEMENT

Nous avons étudié les corrélations : amélioration (ou aggravation) clinique et diminution (ou accélération) de la V.S. avec le taux ou l'aspect des A.A.N. Celle-ci n'a pu être évaluée valablement que chez 10 malades sur 22. Nous ne tenons compte que des dosages suffisamment rapprochés.

A / Le taux

1° - Chez 7 patients, le parrallèlisme nous a paru effectif :

. lorsque l'affection s'améliorait, le taux des A.A.N. diminuait (observation n°3, 5, 12, 13). La cellule de Hargraves a disparu deux fois, et une fois il y a eu franche diminution.

. trois fois, la concentration des A.A.N. s'est élevée alors que la maladie était en poussée (observations n° 12, 10, 16).

Le traitement semble déterminant dans cette rémission et particulièrement la cortisone : les 4 malades sur 5 étaient aux anti-inflammatoires stéroïdiens une fois associés à l'azathioprine, une autre fois aus A.P.S. Le 5ème malade était au Chlorambucil seul. De même, 2 des 3 malades en poussée suivaient mal leur traitement. A ce sujet, l'observation n° 12 parait particulièrement démonstrative.

En février 1970, ses A.A.N. étaient encore présents à la dilution de 1/400è. En juin, son taux passe à 1/50è. On remplace alors progressivement la cortisone par l'Indométhacine ; en novembre, les A.A.N. sont à nouveau présents à 1/400è.

2° - Chez trois malades (observations n° 2, 11, 12), le taux des A.A.N. semble être resté indépendant du traitement et de l'allure évolutive de la maladie.

B / Nous n'avons jamais noté, au cours des rémissions ou améliorations cliniques, de changement dans l'aspect de la nucléofluorescence ni de passage de la cellule de Hargraves vers ses formes dégradées.

L'aggravation du tableau clinique a entrainé deux changements de la nucléofluorescence : dans le sens homogène-homogène à renforcement périphérique (observation n°16), et dans le sens moucheté à petits grains-homogène à renforcement périphérique (observation n°10), avec le remplacement d'une cellule B de Heller en cellule de Hargraves typique. Rappelons qu'ici la jeune malade n'avait pas suivi régulièrement son traitement.

C / Discussion

Toutes ces données ne se recoupent que partiellement avec celles de la littérature : seul FONTAINE (84) ne trouve aucune différence, que le lupus soit actif non traité, en rémission traité. Par contre FJELLSTROM (83), HAMARD et coll.(94), HUGHES et coll.(109), KAHN et coll.(119), RITCHIE (162) accordent une grande valeur aux variations du taux. Ceci est conforme avec ce que nous avons trouvé.

Il n'en est pas de même quant aux aspects de la nucléofluorescence. La majorité des auteurs lui reconnait une grande sensibilité. MANDL (133) dit que lorsque le malade va dans le sens d'une amélioration, il passe par les aspects suivants :

. shaggy (périphérique)
. composite (vraisemblablement homogène à renforcement périphérique)
. mixed (hétérogène)
. homogeneous (homogène).

Lorsque la maladie s'aggrave, il y a évolution dans le sens inverse. D'après les deux seuls cas où il y a eu changement de nucléofluorescence, on inverserait l'ordre hétérogène et homogène donné par MANDL.

Le traitement lui-même joue un rôle : BARNETT (15), MONIER et coll. (147), HAMARD et coll.(94), ZWEIMANN (220), accordent aux corticoïdes et aux immuno suppresseurs une influence indiscutable. Dans 50 % des cas, l'azathioprine fait diminuer le taux des A.A.N. selon BARNETT.

KAHN et coll. (119), MARMONT et coll.(136) assignent à la cellule B de Heller une indiscutable valeur évolutive : la cellule de Hargraves avant de disparaître est susceptible de passer par ses formes dégradées.

Au total, on peut donc admettre très schématiquement la séquence suivante :

. début de la maladie : cellule B de Heller + A.A.N. : aspect moucheté

. phase de pleine évolution : cellules de Hargraves + A.A.N. : aspect homogène

. aggravation : cellules de Hargraves + A.A.N. . aspect homogène à renforcement périphérique

. amélioration : cellules de Hargraves ou cellules B de Heller + A.A.N. . aspect homogène à diminution de leur taux

. rémission : cellules B de Heller puis absence de cellules à inclusion + ↘ A.A.N. qui deviennent granités.

Mais rarement les A.A.N. disparaissent complètement du sang circulant. Par ailleurs, de véritables rémissions cliniques peuvent s'observer avec persistance inchangée des signes de la série lupique.

Se pose alors le problème thérapeutique : jusqu'à quel stade doit on maintenir celle-ci, à quelle médication doit on faire appel (en se basant uniquement sur les données biologiques).

1° - Les antipaludéens de synthèse (A.P.S.)

Rappelons que BENCZE (28) avait obtenu "in vitro" une inhibition de la réaction d'immunofluorescence avec 1 mg/ml de chloroquine dans 27 sérums sur 30. Il imputait cet effet inhibiteur à une réaction avec le facteur antinucléaire. Il semble bien que cette donnée théorique, très souvent citée, n'ait jamais été renouvellée et qu'elle n'ait que peu d'incidence pratique. Ceci est probablement lié aux doses considérables d'A.P.S. nécessaires pour appliquer "in vivo" ce qui a été noté "in vitro".

2° - Les corticoïdes et immuno-suppresseurs

Bien que les corticoïdes restent, d'après l'article récent de KAHN (117), l'arme thérapeutique de choix, il n'est pas dans notre propos de discuter leurs indications respectives, mais d'essayer de proposer un but thérapeutique. Doit-on se contenter d'une rémission clinique ? Doit-on poursuivre le traitement jusqu'à une rémission biologique ?

HUGHES et coll (109) reconnaissent que les A.A.N. (particulièrement les anti A.D.N.) ont une indiscutable valeur évolutive et constituent un guide thérapeutique de choix. Mais il leur parait difficile d'affirmer que les anomalies immunologiques seules doivent faire poursuivre le traitement ou l'instituer si elles réapparaissent. LANGE et coll (128) sont plus formels : il faut poursuivre le traitement commencé à fortes doses (80 mg, parfois à 180 mg si forte excercebation clinique), et ne diminuer par pallier successif qu'après disparition des cellules L.E., diminution nette des A.A.N., retour à la normale des gamma-globulines. D'après une étude portant sur 15 malades, ils pensent que c'est la meilleure façon de prévenir les lésions rénales. Evidemment, avec de telles doses ils ont obtenu de nombreux effets indésirables :

. syndrome cushingoïde presque constant
. 7 psychoses
. 1 revivisience tuberculeuse.

A ces accidents s'ajoute un hématome sous dural chez un hypertendu.

En conclusion : ils nous parait logique de prolonger le traitement à des doses importantes, après l'amélioration clinique et la baisse de la vitesse de sédimentation, jusqu'à la rémission immunologique. Ceci, bien sûr, dans les limites de la tolérance, et sans s'acharner inutilement (voire dangereusement), étant donné la persistance possible de la sérologie lupique.

Ainsi, peut on rendre les plus grands services au malade et retarder l'échéance de l'atteinte rénale. C'est volontairement que nous avons mis à part:

IV - INFLUENCE DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE SUR LES A.A.N.

Cette étude a porté sur 4 patients (n° 3, 12, 14, 17).

Observation numéro 3 :

Madame F..., 24 ans, est hospitalisée en janvier 1967 pour arthrites inflammatoires des deux poignets. La sédiométrie est à 100. Les cellules de Hargraves très nombreuses (++++). Les A.A.N. présents à un taux de 1/4000è. Les clearances rénales sont normales. Elle sort avec une ordonnance d'A.P.S. On la perd de vue. Elle revient en janvier 1972 pour un syndrome néphrotique sévère. Pendant son séjour se développe un exanthème facial qui dure une semaine, et une péricardite qui cède rapidement. Par contre, le syndrome néphrotique persiste.

. les cellules L.E. sont nombreuses ++
. Les A.A.N. présents à un taux de 1/400è
. le complément C'_3 = 0,43
. les clearances à 39 ml/min pour l'urée
46 ml/min pour la créatinine.

Elle est soumise à un traitement associant azathioprine et prednisone 60 mg. En un mois, le tableau clinique s'améliore. En mai 1972 :

. les cellules de Hargraves ont disparu
. les A.A.N. ne sont plus qu'à 1/100è
. le complément est passé à 1,62 g/l
. Les clearances sont à 82 ml/min et 90 ml/min pour l'urée et la créatinine.

Observation numéro 14 :

Madame EY..., 33 ans, est hospitalisée en janvier 1967 pour arthrites inflammatoires, épistaxis et ecchymoses en rapport avec la présence d'un anticoagulant circulant. Les cellules de Hargraves, très nombreuses ++++. Le parenchyme rénal n'est pas intact, puisqu'il y a une albuminurie à 0,50 gr ; malheureusement les clearances sont ininterprétables.

En juin 1970, elle accouche d'un enfant mort-né. Se développe, en cours et après la grossesse, une néphropathie de type néphrite intersticielle.

. l'albuminurie est à 2 g/24 h.
. la clearance de l'urée est à 20 ml/mn
. l'histologie rénale associe des lésions de nécrose fibrinoïde de la basale et de néphrite intersticielle
. les A.A.N. sont pratiquement absents, de même les cellules de Hargraves.

Elle quitte le service sur décharge avant la fin du bilan et la mise en route du traitement.

Observation numéro 17 :

Madame B.., est adressée dans le service du Professeur MULLER en mars 1969. Elle est en dialyse chronique depuis 1967. Sa maladie a d'abord été traitée à Paris depuis 1966, où elle semble avoir débuté un an avant d'être en anurie. On sait seulement que les A.A.N. étaient présents à une forte concentration, les cellules de Hargraves présentes. Par contre, depuis qu'elle est à Grenoble elle n'a plus ni cellules L.E. ni A.A.N.

Les renseignements obtenus sur Madame B... (observation n° 12) sont beaucoup trop fragmentaires. Atteinte indiscutablement d'une néphropathie lupique, sous l'effet de la corticothérapie ses A.A.N. sont passés de 1/400è à 1/50è, les clearances effectuant une remontée non significative, 7 ml/mn à 51 ml/mn, 75 ml/mn à 90 ml/mn/ A la suite d'un sevrage cortisonique, ils sont remontés à 1/400è.

Au total : il y a intrication indiscutable entre la néphropathie et son traitement sur les variations de la sérologie lupique.

a) La néphropathie : son apparition ou son aggravation a toujours entrainé une baisse des A.A.N. et du nombre de cellules L.E. par rapport au dosage initial. Deux fois elle a provoquée leur négativation, alors que dans un cas au moins elle a évolué pour son propre compte. Une remarque doit être faite : il n'y a jamais eu de prélèvement dans les mois qui ont précédé les poussées d'insuffisance rénale.

b) le traitement a la même influence. A ce sujet, l'observation n°3 illustre très bien cette évolution.

La première diminution du taux des A.A.N., du nombre des cellules L.E., peut être attribuée au syndrome néphrotique ; le deuxième abaissement du titre des A.A.N. et la négativation des cellules de Hargraves semblent imputables au traitement, ces deuxième modifications traduisant l'amélioration de la maladie (remontée des clearances et du complément).

c) discussion : il est en général admis que les poussées d'insuffisance rénale s'accompagnent d'une élévation des anti A.D.N. et d'une baisse du complément. C'est surtout celui-ci qui doit servir de repère immunologique pour son traitement (158). Mais, si l'on admet la précipitation du complexe A.A.N.-Antigène nucléaire-complément dans la couche sous endothéliale des capillaires glomérulaires, on peut s'expliquer la baisse des A.A.N.

Nos constatations rejoignent les affirmations de MARMONT et DAMASIO (136) à qui nous emprunterons la conclusion de ce chapitre :

" La chute des A.C., la transformation ou la disparition des cellules de Hargravesn est un facteur supérieur de tranquillité. Seule exception : la néphropathie lupique, qui progresse non obstant une sérologie totalement négative, vraisemblablement non plus comme une réaction immuno-allergique, mais dans un sens fibro-sclérotique".

CHAPITRE IV

LES A A.N. AU COURS DES SYNDROMES LUPIQUES INDUITS

I - Nos observations

II - Les médicaments à l'origine d'A.A.N. ou de syndrome lupique

III - Aspects cliniques des lupus induits

IV - Sur le plan biologique

V - Les conditions étiologiques nécessaires

VI - Mécanisme d'action des médicaments

VII - Conséquences thérapeutiques

LES A.A.N. AU COURS DES SYNDROMES LUPIQUES INDUITS

I - NOS OBSERVATIONS

A l'origine possible d'A.A.N. nous relevons :

- 3 fois des phénotiazides :
  - . Chlorpromazine : 1/50 (Nucléofluorescence hétérogène)
  - . Thioridazine (Melleril) : 1/200 (Nucléofluorescence hétérogène)
  - . Levomepromazine (Nozinan) 1/200 (Hétérogène)
- 2 fois l'Isoniazide : 1/100è, (nucléofluorescence hétérogène), et 1/3000è le deuxième étant un vrai syndrome lupique induit
- 2 fois la Procaïnamide : 1/500è (nucléofluorescence homogène) et 1/3000è, le deuxième malade ayant présenté également un vrai lupus induit avec manifestations cliniques. Les deux syndromes lupiques vont être brièvement résumés :

A / La petite F..Christine, âgée de 11 ans, est admise en septembre 1969 aux Enfants Malades pour des arthrites non fluxionnaires de la cheville gauche et de l'épaule gauche. Elle présente une hydarthrose du genou gauche. Elle avait, 4 mois auparavant, viré sa cuti et prenait 450 mg de Rimifon/24 heures.

- l'examen clinique est négatif hormis les signes articulaires,
- l'examen biologique révèle des signes inflammatoires très discrets

. la V.S. est à 14 mm à la première heure

. le fibrinogène est à 3,6 g.

. l'électrophorèse montre une discrète hyper-alpha 2 globulinémie à 12 % sans élévation des gamma-globulines

. l'hémogramme met en évidence une leucopénie : 4600 globules blancs

. et surtout les cellules de Hargraves reviennent très positives +++

. les A.A.N. sont présents à une forte concentration 1/3000è

. la nucléofluorescence est homogène

. le latex D.R.N.P. est positif

. il n'existe pas d'anti A.D.N. (décelables par immunofluorescence sur noyau de trypanosome).

L'enfant parait avoir suivi un traitement cortisoné de trois mois. Elle est revue 4 mois plus tard. Les cellules de Hargraves ont disparu, les A.A.N. ne sont plus présents qu'à un taux de 1/50è ; ils persisteront jusqu'en juin 1971 où ils disparaissent complètement.

B / Monsieur B.C..Fernand, âgé de 63 ans, est hospitalisé en août 1969 pour troubles du rythme réduits par choc électrique.

- la V.S. est à 32
- les globules blancs sont au nombre de 5000/mm3
- l'électrophorèse est normale. Les gamma-globulines sont à 21 %
- les A.A.N. demandés à titre systématique sont absents.

Il sort avec une ordonnance de Procaïnamide, 6 comprimés par jour, qu'il prendra sans interruption jusqu'au mois d'août 1971. Il est de nouveau admis au pavillon CHISSE B pour :

- un amaigrissement de 17 kilos en 2 mois
- il se plaint d'arthralgies multiples
- la V.S. est à 34
- l'hémogramme montre 4 400 globules blancs
- l'électrophorèse montre une hypergamma-globulinémie à 26 %
- les cellules de Hargraves sont nombreuses ++
- les A.A.N. sont présents au taux de 1/3000è. Ils donnent une nucléofluorescence homogène à renforcement périphérique.

La Procaïnamide est arrêtée. Le malade n'est pas mis aux corticoïdes. L'état général sera lent à se réparer, mais les douleurs disparaissent.

En Novembre 1971, les A.A.N. sont présents au taux de 1/1500è et de 1/1000è en avril 1972. Ils donnent alors une nucléofluorescence homogène. Les cellules de Hargraves ont disparu, cependant que la V.S. est à 5 mm à la première heure.

Au total, on setrouve devant deux syndromes lupiques induits, l'un par la Procaïnamide avec une nucléofluorescence homogène à renforcement périphérique, l'autre par l'Isoniazide avec une nucléofluorescence homogène, une réaction au latex D.R.N.P. positive, mais sans anti A.D.N.

II - LES MEDICAMENTS A L'ORIGINE D'A.A.N. OU DE SYNDROMES LUPIQUES

ALARCON SEGOVIA (1) et KAHN (120) donnent une liste complète des médicaments pouvant induire (ou révéler) un lupus. KAHN et Marc DE SEZE les divisent en trois groupes :

- Ceux qui sont certains :
  - pouvoir inducteur élevé
    - . l'Isoniazide
    - . l'Hydralazine
    - . la Procaïnamide
    - . les Hydantoïnes et dérivés
    - . les Paradiones et dérivés.

- Les produits pouvant probablement entrainer un syndrome lupique associé à une hypersensibilité immédiate :
  - . les sels d'or
  - . les sulfamides
  - . la pénicilline
  - . l'alpha-méthyldopa.

- Enfin, les drogues ayant été signalées dans la littérature :
  - . la phénylbutazone
  - . la streptomycine
  - . la tétracycline
  - . la réserpine
  - . la griseofulvine
  - . le P.A.S.
  - . les contraceptifs oraux
  - . thio-uraciles et dérivés.

A cette dernière liste, il faut ajouter : la D.Pénicillamine (36) qui, on le sait, constitue une nouvelle arme thérapeutique dans le traitement de la P.R.

La Chloropromazine dans une étude systématique portant sur 488 femmes (30) recevant ce médicament, ou ses dérivés, ou divers sédatifs, a induit des A.A.N. dans 15,8 % des cas. Deux malades ont présenté un syndrome lupique complet.

III - ASPECTS CLINIQUES DES LUPUS INDUITS

Nos deux cas cliniques se recoupent avec ceux de la littérature. L'isoniazide est à l'origine de syndromes peu sévères : les six cas rapportés par DEBEYRE et Coll. (62) n'ont jamais présenté de manifestations viscérales à l'exception d'un malade qui a fait une pleurésie. Lorsque la prise médicamenteuse était suspendue, les manifestations cliniques s'arrêtaient.

La Procaïnamide dont le pouvoir inducteur est élevé, semble être à l'origine de tableaux sévères. Certes, l'observation que nous rapportons n'a pas présenté de manifestations viscérales, mais l'amaigrissement était massif.

BLOMGREN et Coll., en 1972 (33), à propos de 44 lupus induits par la Procaïnamide, rapportent 34 arthralgies, 23 manifestations pleuropulmonaires, 6 péricardites, 9 hépatomégalies, 2 syndromes de Raynaud.

La guérison survient après l'arrêt du traitement très rapidement sur le plan clinique, mais les A.A.N. peuvent être très longs à disparaître (9 ans) (55). La corticothérapie peut être utilisée pour hâter la guérison (33), (196).

L'atteinte rénale est exceptionnelle.

IV - SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

Nos deux malades avaient une V.S. peu élevée (< 20), les quatre malades de DEBEYRE et Coll. avaient une V.S. inférieure à 40, les fortes accélérations de la V.S. (> 70) avaient des antécédents rhumatismaux.

Les cellules de Hargraves sont en règle présentes.

Le type de la nucléofluorescence et les éléments nucléaires contre lesquels les anticorps sont dirigés est discuté :

A / Pour l'I.N.H.

DEBEYRE trouve des anti A.D.N. chez 5 malades sur 6, alors que dans une étude prospective ALARCON SEGOVIA et Coll (4) ne relèvent que des anticorps anti D.R.N.P. (ou D.P.N.), comme ce fut le cas pour notre observation, mais jamais d'anti A.D.N.

B / Pour la Procaïnamide

dont le pouvoir inducteur est plus élevé, on trouve des anti D.R.N.P. et des anti A.D.N. MOLINA et DUBOIS (143), après 6 semaines de traitement à la Procaïnamide chez 22 malades, obtiennent :

. 15 fois des anticorps anti D.R.N.P.

. 8 fois des anti A.D.N.

BLOMGREN et Coll.(32) relèvent également les deux sortes d'anticorps.

Mais, fait capital, ces anticorps (et ici tous les auteurs consultés : BLOMGREN, 1969 (32), (33), MOLINA (143) et SWARBRICK (196), émettent un avis concordant) n'ont pas de pouvoir de fixation du complément, d'où l'absence d'atteinte rénale.

Selon BLOMGREN (33) en 1972, il n'y aurait que des anticorps dirigés contre les A.D.N. dénaturés, c'est-à-dire à chaîne unique (single-strand), alors que les lupus idiopathiques contiennent à la fois des anticorps anti A.D.N. dénaturés(single-strand) et natif (double-strand). Les derniers pourraient seuls fixer le complément et déterminer des lésions rénales. Il est inutile de souligner le grand intérêt qui s'attache à cette notion.

V - LES CONDITIONS ETIOLOGIQUES NECESSAIRES

sont très bien analysées dans une mise au point récente (223). Elles nous amènent à étudier le rôle de deux facteurs :

. facteur exogène : le médicament, sa posologie, la durée d'administration.

. facteur endogène, qui fait intervenir la notion de "terrain lupique".

A / Le facteur exogène

1° - Nous avons énuméré les médicaments en cause.

2° - La posologie :

a) pour la Procaïnamide le délai d'apparition semble précoce : 2 à 4 mois. La posologie semble peu intervenir selon BLOMGREN (32).

b) pour l'I.N.H. la durée du traitement paraît plus importante que la posologie. Notre enfant recevait ce médicament depuis 3 mois, ce qui est peu. Des 6 cas rapportés par DEBEYRE, un seul malade n'en prenait que depuis 4 mois.

Cependant, des syndromes très précoces sont possibles (1).

Ici intervient la notion de vitesse d'acétylation du médicament au niveau du foie. Bien étudiée pour l'Hydralazine et l'Isoniazide (1), (3), (196). Son niveau serait génétiquement déterminé et une capacité d'acétylation lente expliquerait la rapidité d'installation du syndrome.

Toutes ces données sont intriquées avec la notion :

B / De diathèse lupique, appelée encore "terrain lupique".

D'importance majeure pour l'I.N.H., selon GAUTHIER et Coll., elle fait intervenir la notion d'antécédents familiaux ou personnels d'affection auto-immune diverse, avec prédominance d'anomalies biologiques propres au lupus (pré-existence des A.A.N., hypergamma-globulinémie, etc...).

Elle est probablement plus restreinte avec les médicaments hautement inducteurs tels que le Pronestyl. KAHN (120) rapporte l'observation privilégiée de KAMINE et MULTZ où la recherche d'A.A.N. avant la mise en route du traitement à la Procaïnamide s'était avérée positive. Le malade devait développer un syndrome lupique.

Nous avons connu le même privilège avec Mr B... : la recherche d'A.A.N. avant l'institution du traitement s'est avérée infructueuse. Pourtant, 2 ans plus tard, il devait développer un syndrome lupique.

BLOMGREN (32), dans une étude prospective portant sur 16 malades, note les conséquences suivantes :

. 8 développèrent des A.A.N.

. 2 de ces 8 un syndrome lupique complet.

Aucun des 8 malades n'avaient des A.A.N. dans leur sérum avant la mise en route du traitement.

RUSSEL (172), la même année, donne des chiffres plus éloquents : 74 % ont des A.A.N., 6 % présentent un syndrome lupique.

Donc, au total :

Ces forts pourcentages suggèrent que la réponse lupique ne saurait être dûe à la seule notion de "diathèse lupique". Peut-être est-il permis de se rapporter à la classification donnée en début de chapitre, et d'opposer : les médicaments fortement inducteurs, tels que l'Hydralazine et la Procaïnamide, où le rôle du terrain est minime, aux médicaments à faible pouvoir d'induction où il est important.

Ceci nous amène à discuter :

VI - LE MECANISME D'ACTION DES MEDICAMENTS

Beaucoup d'hypothèses ont été soulevées, s'appuyant sur de nombreux travaux :

1° - Un conflit antigénique : CONDEMI (55) aurait découvert des A.C. contre l'Hydralazine

2° - ALARCON-SEGOVIA (1) fait intervenir une altération de la substance nucléaire par la drogue : chez des tuberculeux traités par l'I.N.H. il découvre des anticorps antinucléaires globaux aucun A.C. anti D.N.A. (contrairement aux lupus idiopathiques), des nombreux A.C. anti D.N.P. et des A.C. anti D.R.N.P. complexé à l'Isoniazide.

Outre le terrain génétique, pourrait intervenir :

3° - Un facteur viral, et l'on sait que des inclusions virales ont été découvertes dans les tissus lésés de malades atteints de lupus,

4° - Des phénomènes d'hypersensibilité cellulaire.

VII - CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

Dans la plupart des cas, les médicaments peuvent être arrêtés ou remplacés, c'est la mesure essentielle à prendre.

L'indication dépend de la clinique :

. corticothérapie si la guérison est longue à se produire, avec les A.P.S. en relai.

Mais il semble bien que l'on ne puisse être pleinement rassuré qu'après la disparition des A.A.N.

CHAPITRE V

A.A.N. ET AFFECTIONS MALIGNES

RAPPORTS EVENTUELS AVEC LE LUPUS

I - A.A.N. et cancer

II - A.A.N. et hémopathies malignes

A.A.N. ET AFFECTIONS MALIGNES - RAPPORTS EVENTUELS AVEC LE LUPUS

I - A.A.N. ET CANCER

A / Nos observations

Nous avons relevé 4 cas de néoplasme associés à la présence d'A.A.N.

. 1 cancer rectal avec des A.A.N. présents à un taux de 1/50è

. 1 cancer anaplasique de l'estomac ; les A.A.N. étaient présents au taux de 1/200è

. 1 cancer bronchique, là encore de type anaplasique, avec des anticorps anti-noyaux au taux de 1/1000è. La malade venait de subir une cure de cobaltothérapie aux doses usuelles.

. 1 métastase pleurale d'un cancer du sein. L'histoire de l'affection mérite un bref résumé :

Madame C..., 73 ans, a été opérée en 1960 pour un cancer infiltrant du sein droit. En 1967, survient un épanchement pleural gauche. Il existe une anémie modérée, une leucopénie, une vitesse de sédimentation à 92 mm à la première heure, et une hypergamma-globulinémie à 30,5 %. Dans le liquide pleural, sont trouvés de nombreux éléments figurés ressemblant à des cellules L.E., puis dans le sang de très nombreuses cellules de Hargraves et A.A.N., avec un taux positif à 1/2000è, une nucléofluorescence homogène. La biopsie de plèvre permet de mettre en évidence des cellules du même type que celles du cancer opéré. Une brève cure de Cyclophosphamide ne freinera pas l'évolution vers une issue fatale. La vérification n'a pu être faite.

B / Cette observation mérite discussion

1° - Le diagnostic de métastases pleurales du cancer du sein ne fait aucun doute puisqu'elle a été vérifiée histologiquement. La nature de l'épanchement prête plus à discussion : il s'agissait d'un exsudat, dont la cytologie

n'a montré ni hématies, ni cellules néoplasiques.

On peut aussi bien le rattacher à un lupus qu'au cancer. L'absence d'atteinte péricardique, et le caractère homolatéral, par rapport à la métastase, plaideraient en faveur de la deuxième hypothèse.

2° - Le diagnostic de lupus, dans le cas présent, est plus contestable. Mis à part la fièvre, que l'on peut imputer à l'évolution néoplasique aussi bien qu'à l'épanchement pleural, il n'existait aucun signe clinique que l'on pouvait exclusivement rattacher au lupus.

On ne peut contester toutefois la réalité de la sérologie lupique.

C / Commentaires

Dans un article récent, ROTMANN et Coll.(170) relèvent 14 affections malignes (en dehors des thymoses et lymphomes)associées à un lupus, mais seulement 9 cancers :

. 5 cancers gastriques rapportés par DUBOIS sur 134 lupus

. 1 mésothéliome pleural

. 1 métastase ganglionnaire d'un cancer du sein rapporté par VACHON (209). Son traitement radiothérapique a entrainé l'amélioration clinique du lupus

. 1 séminome de l'ovaire qui fait l'objet de leur publication?

Si l'on enlève 4 des 5 cancers de DUBOIS apparus vraisemblablement au décours du lupus, il ne reste que 5 associations superposables à la nôtre. Ceci l'oppose à la relative fréquence de l'association thymomes(ou lymphomes) L.E.D. regroupés dans le mémoire de FAURES, qui a fait l'objet par ailleurs de nombreuses publications, parmi lesquelles on peut citer SAGESSER et Coll.(173), LARSON (129), DELMAS, MARSALLET et Coll.(68).

Ceci nous amène à discuter l'association présentée par notre malade.

1° - La rareté de celle-ci fait envisager la coïncidence. Celle-ci est très possible, d'autant plus que l'on n'a pas eu le temps de retrouver l'évolution parallèle des deux affections, la maladie ayant évolué d'un seul tenant vers la mort. Il n'est, d'autre part, pas exclu que les lupus surviennent avec une fréquence égale chez les cancéreux et chez les sujets sains.

Si l'on admet les rapports de cause à effet, on peut discuter plusieurs mécanismes :

Il est admis que le greffon tumoral est un antigène pour le malade ; il y aurait alors réaction de l'hôte qui secréterait des anticorps contre la tumeur. Mais cette réaction pourrait, dans certains cas, dépasser son but, et, d'une manière si subtile qu'elle le ferait de façon à la fois limitée et étendue, limitée à la sécrétion d'A.A.N.,mais étendue parce qu'il s'agit de Pan Anticorps.

Une autre hypothèse soulevée depuis longtemps (25), (91) : le "viral génome" induirait des altérations nucléaires. Les anticorps anti-nucléaires seraient la manifestation d'une réponse immune au matériel nucléaire qui a subi une altération par un processus infectieux intra-nucléaire.

Comme le fait ROTMAN et Coll., l'intervention d'un virus à la fois cancérigène et viciant le système immunitaire de l'organisme peut également être possible. De même, la sécrétion d'A.A.N. par les cellules tumorales.

Rappelons qu'il a été découvert dans le sérum de malades porteuses de cancers mammaires des anticorps neutralisant le virus de BITTNER (5).

On peut multiplier les hypothèses à l'infini. Mais cette observation a le mérite de soulever le problème de la réaction hôte-tumeur ; les réponses immunitaires de l'organisme au cancer, l'éventuelle valeur de celles-ci comme un moyen de défense. Elles ont été nulles chez notre malade. On peut même se demander si un traitement corticoïde n'aurait pas ralenti l'évolution.

II - A.A.N. ET HEMOPATHIES MALIGNES

Nous n'avons jamais observé comme HERBEUVAL (101) d'association lupus-leucémies. Tout au plus, relève-t-on :

. 1 réticulosarcome splénique (1/50è)

. 2 leucoses aigues paralymphoblastiques (1/50è et 1/100è)

. 1 leucose lymphoïde chronique (1/50è)

Dans une étude systématique, CANNAT et Coll.(45) relèvent

. au cours de la leucose lymphoblastique 25 % de positivité

. au cours de la leucose myéloblastique 25 %

. leur plus forte élévation est notée dans la leucose myélomonocytaire 30%.

HAMARD et Coll.(94) ont un pourcentage identique : 21 % au cours de la leucose lymphoïde chronique. Par contre HOMBERG (108) en trouve moins fréquemment au cours de la L.L.C. que chez les sujets normaux du même âge.

De toute façon, il n'est tirée aucune conclusion de ces anomalies ; CANNAT et Coll. précisent qu'elles n'ont aucune incidence pronostique.

CHAPITRE VI

LES A.A.N. AU COURS DES SCLERODERMIES -

I - Fréquence globale

II - Les taux

III - L'aspect de la nucléofluorescence

LES A.A.N. AU COURS DES SCLERODERMIES

I - FREQUENCE GLOBALE

Eliminant les sclérodermies localisées, nous avons analysé 16 dossiers de malades atteints de sclérodermie diffuse.

Dans cette enquête, nous n'avons trouvé qu'un malade avec des A.A.N. franchement négatifs.

Deux patients avaient un taux insignifiant (1/10è), soit une fréquence globale de 13/16. Il est possible que certaines sclérodermies sans A.A.N. n'aient pas été répertoriées, néanmoins la majorité des auteurs donnent des pourcentages analogues.

Le tableau 11 donne la fréquence des A.A.N. selon les auteurs regroupés par MONIER (146) et SAPORTA (175) :

AUTEURS	NOMBRE DE CAS	F A.N.	%
BARDAWIL	10	9	90
BECK	32	26	78
HAMARD	27	19	70
KAHN	20	17	85
FENNEL	27	22	81
BURNHAM	33	30	91
ROWELL	48	32	67
MONIER	38	5	13
Nous Même	16	13	81

Le faible pourcentage de MONIER s'explique par le fait qu'il a pris en considération les sclérodermies localisées, ce qui ne parait pas être le cas des autres auteurs.

II - LES TAUX

Ils s'échelonnent entre 0 et 1/200è. Cet étalement de la concentration est généralement admis. HAMARD et Coll.(94), sur 27 sclérodermies, trouvent :

. 4 à des taux insignifiants

. 5 entre 1/10è et 1/50è

.13 à partir de 1/100è, dont 3 au-dessus de 1/1000è.

Notre fréquence maximale se situe :

. au 1/50è = 5 malades

. en dessous = 3 malades (dont un négatif)

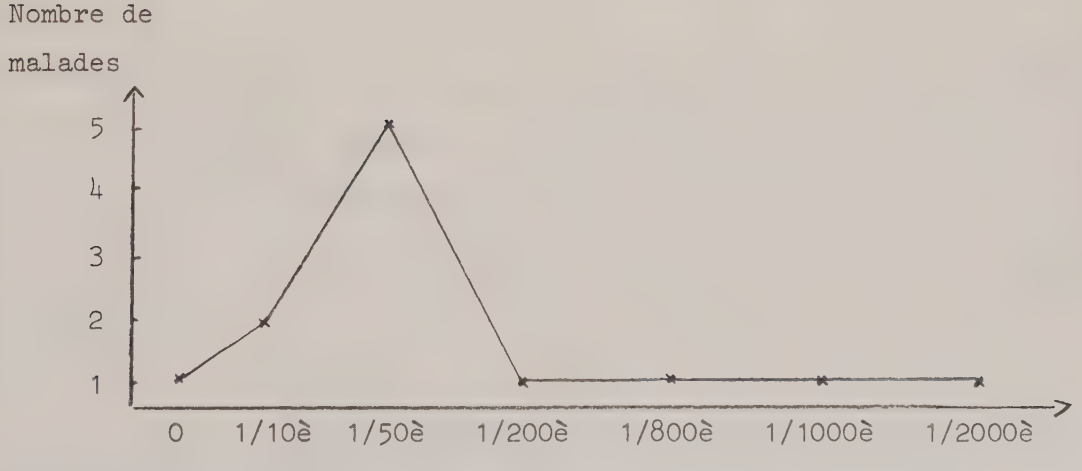
. au dessus = 8 malades dont :

- 4 au 1/100è
- 1 au 1/200è
- 1 au 1/800è
- 1 au 1/1000è
- 1 au 1/2000è,

et une forme de passage avec le lupus, avec des variations allant de 1/100è à 1/3000è (c'est cette observation qui nous a obligés à faire figurer tous les dosages dans le tableau II du chapitre II).

Exception faite de cette malade, les taux nous ont paru assez stables :

Tableau 12 : répartition des malades en fonction du taux.



Sans que l'on puisse être formels, le taux des A.A.N. nous a paru assez souvent (11 fois sur 16) proportionnel à l'étendue de l'atteinte cutanée, ce qui est confirmé implicitement par MONIER (146) et par HAMARD (94) dans un certain nombre de cas.

Par contre, nous avons trouvé dans notre courte série un rapport inverse avec les déterminations viscérales : les deux malades atteints de dysphagie avaient un taux à 1/50è. Le seul malade mort d'une thrombose pulmonaire bilatérale présentait une sclérose collagène diffuse, avec atteinte des reins, collagénéisation intense du péricarde : il n'avait pas d'A.A.N. dans son sérum.

III - L'ASPECT DE LA NUCLEOFLUORESCENCE

est important à considérer. Si l'on élimine les deux titres d'A.A.N. à 1/10è où la N.F. ne put être déterminée, celle-ci était de type moucheté (speckled) ou, d'une manière générale, hétérogène,

. 11 fois sur 14 (c'est parmi ces 14 malades que l'on retrouve une forme de chevauchement avec le lupus, la biopsie rénale mettant en évidence les corps hématoxylique de GROSS alors qu'il n'existait pas de cellule L.E. dans le sang périphérique).

. 1 fois homogène (taux 1/2000è)

. 1 fois homogène à renforcement périphérique (taux 1/1000è).

Ce dernier sérum ne contenait pas d'anti A.D.N. (recherché sur noyau de trypanosome), mais il existait dans le sang des cellules de Hargraves.

AU TOTAL :

. il existe une forte prépondérance de l'aspect moucheté (11/14)

. l'aspect homogène est rencontré une fois

. l'aspect homogène à renforcement périphérique une fois également.

Seul ce dernier malade présentait une réaction positive au latex D.R.N.P., et des cellules de Hargraves. Jamais nous n'avons rencontré d'anticorps anti A.D.N.

Ces constatations sont conformes aux données de la littérature : l'aspect moucheté (speckled), loin d'être spécifique, rend le diagnostic probable dans un contexte clinique évocateur (particulièrement au cours d'un syndrome de RAYNAUD). Ceci est en accord avec la majorité des auteurs (14), (26), (42), (147), (153), (171). Certains, comme BURNHAM (42) le considérent comme spécifique de la sclérodermie, ce qui est certainement excessif (14), (25), (171).

Il a en outre été décrit au cours de cette affection, par des auteurs anglo-saxons, BECK et HUGUES (14), BURNHAM (42), ROWELL (171), une fluorescence nucléolaire. Celle-ci a rarement été retrouvée par les médecins et biologistes français (2 fois par HAMARD). Nous-même ne l'avons jamais rencontré de façon certaine. Peut-être, comme le fait remarquer MONIER, THIVOLET et Coll. (147), cela tient-il au substrat utilisé ; le frottis de sang de souris est peu indiqué pour mettre en évidence une fluorescence nucléolaire selon THIVOLET.

- L'aspect homogène ou homogène à renforcement périphérique n'est pas incompatible avec le diagnostic de sclérodermie.

- Comme KAHN (119) et SAPORTA (175), qui fait en 1968 une revue complète de la littérature, nous n'avons jamais trouvé d'anti A.D.N. Seul, à notre connaissance, MONIER et Coll. en trouvent 4 fois sur 28, soit 1 fois sur 7.

- Enfin, la présence de cellules de Hargraves, plus rare que dans les P.C.R., est possible. SAPORTA (175) la retrouve une fois sur 15 (nous même 1 fois sur 16). HAMARD et Coll.(24), 2 fois sur 27, et d'après SAPORTA : KAHN 2 fois sur 20 et ROWELL 3 fois sur 16.

Il nous est difficile de conclure sur la signification de ces sclérodermies à cellules L.E. SAPORTA estime :

1° - que les associations sclérodermie-lupus sont exceptionnelles

2° - que les formes de chevauchement sont rares. Des lupus authentiques pouvant présenter un aspect sclérodermiforme des extrêmités, un syndrome de RAYNAUD (7 % dans la statistique de DUBOIS), voire une fibrose pulmonaire ou une dysphagie.

3° - Il ressort implicitement de l'analyse précédemment citée que les sclérodermies à cellules L.E. n'ont pas de caractère spécial. La seule malade qui, dans notre série, présentait cette particularité, avait une atteinte cutanée diffuse.

CHAPITRE VII

LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

I - Fréquence globale.

II - Influence du sexe et de l'âge

III - Influence de l'ancienneté de la maladie

IV - A.A.N. et gravité de la maladie

V - Rapport avec la présence du facteur rhumatoïde

VI - Les A.A.N. au cours des rhumatismes chroniques de l'enfant

VII - Valeur des A.A.N. dans les P.R. à cellules L.E.

LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Nous avons étudié 64 dossiers auxquels il faut ajouter trois enfants atteints d'arthrite juvénile.

I - FREQUENCE GLOBALE - TAUX ET ASPECTS OBSERVES

Si l'on accepte comme valable la positivité allant de 1/10è à 1/30è, nous avons un rapport de positivité de 26/64, ce qui représente un pourcentage de 40 %. Mais, si l'on ne prend en considération que les taux égaux ou supérieurs à 1/50è, le rapport tombe à 15/64, ≠ 23,4 %.

Les nombreuses statistiques rapportent des pourcentages très divergents :

Tableau 13 : Fréquence des A.A.N. dans la P.R. selon les statistiques.

Auteurs	Pourcentage	Nombre de sérums étudiés.
CONDEMI (54)	27	132
RITCHIE (162)	32	184
FONTAINE (84)	36,2	94
MONIER (147)	54,2	662
HAMARD (94)	62	100
DORSCH (70) ≠	71	34
Nous Mêmes ≠	23,4 (1)	64
	40 (2)	

(1) Titre ⩾ 1/50è

(2) Faibles positivités comprises

THIVOLET et Coll. (204) et MONIER (146) faisant une revue plus complète de la littérature, trouvent des chiffres plus bas :

BECK : 22 % (pour 97 sérums)

WIDELCKO: 5 % (pour 184 sérums).

Les pourcentages vont donc de 5 à 72 %. AMIGUES et Coll.(16), situent la fréquence moyenne entre 10 et 30 %.

Il est probable que ces variations sont dûes aux raisons techniques déjà citées. THIVOLET et Coll.(147), HAMARD et Coll.(94), font intervenir le lot sélectionné de malades atteints d'affections particulièrement sévères pour expliquer la fréquence avec lesquelles ils trouvent des A.A.N. au cours de la P.R.

Ces statistiques concernent les pan-anticorps. Un certain nombre d'auteurs, ELLING et Coll.(76), FABER et ELLING (80), SVEC (193) ont décrit des anticorps spécifiques des granulocytes humains (G.S.).

FABER et ELLING en retrouvent chez 22 malades sur 30 atteints de P.R., 16 de ces 22 patients avaient une leucopénie, 8 un vrai syndrome de Felty. D'intérêt théorique vraisemblable, ces A.A.N. n'ont pas fait l'objet d'analyses étendues.

Comme la plupart des observateurs, nous avons trouvé des taux compris entre 1/50è et 1/2000è (avec une prédominance nette des titres bas), et un partage égal entre les aspects homogène et hétérogène. Deux fois seulement l'aspect fut périphérique ou homogène à renforcement périphérique.

II - INFLUENCE DU SEXE ET DE L'AGE

Dans le groupe de P.R. sans A.A.N. ou avec des A.A.N. à des taux non significatifs (groupe I), il y a moins d'un tiers d'hommes = 11/37, alors qu'il y a presque la moitié de malade du sexe masculin dans le groupe positif (groupe II).

La moyenne d'âge est plus élevée lorsque les A.A.N. sont présents : Groupe I : 53 ans, Groupe II : 59 ans.

Le tableau donne les résultats en fonction des trois tranches d'âge.

Tableau 14

	Groupe I	Groupe II
< 40 ans	8	2 (dont 1 P.R. à cellules L.E.)
40 ⩽ < 60 ans	22	2 (dont 1 P.R. à cellules L.E.)
60 ⩽	19	11

Il y a donc déplacement vers les âges avancés dans le groupe II. Celui-ci s'accentue si l'on exclue les deux P.R. à cellules L.E. qui posent un problème particulier.

Comme CONDEMI et Coll.(54), nous remarquons que tous les hommes du groupe II ont plus de 60 ans. Cet auteur trouve une moyenne d'âge identique dans le sexe féminin, alors que nos patientes atteintes de P.R. avec A.A.N. sont également plus âgées.

Cette donnée étiologique n'a qu'une importance très relative car elle est en grande partie liée à :

III - L'ANCIENNETE DE LA MALADIE

Elle a été étudiée chez 41 malades du groupe I (P.R. sans A.A.N.), 14 du groupe II (P.R. avec A.A.N.).

La durée moyenne d'évolution de la maladie est de 7,68 ans dans les P.R. sans A.A.N., et de 11,5 ans dans le groupe II.

Le tableau 15 donne le nombre de malades par "tranches d'ancienneté" :

Tableau 15

	Groupe I Nombre	%	Groupe II Nombre	%
Nombre de P.R. évoluant depuis moins d'un an	12	29,2	1 *	7,1
Nombre de P.R. évoluant depuis plus d'un an mais moins de 10 ans	18	43,9	7	49,7
Nombre de P.R. évoluant depuis 10 ans et plus mais moins de 20 ans	6	14,6	3 *	21,3
P.R. évoluant depuis plus de 20 ans	5	10,5	3	21,3
TOTAL	41	100	14	100
* dont 1 P.R. à cellules L.E.				

On peut remarquer que nous n'avons trouvé aucune P.R. du groupe II mais sans cellule de Hargraves, évoluant depuis moins d'un an. Chez une seule malade ceux-ci sont apparus au bout d'un an d'évolution, à un taux de 1/50è. Tous les malades atteints de P.R. avec un titre d'A.A.N. 1/100è, et sans cellule de Hargraves, avaient une P.R. qui évoluait depuis au moins 8 ans.

IV - A.A.N. ET GRAVITE DE LA MALADIE

A / Celle-ci est basée sur la classification de STEINBROCKER et divisée en trois parties :

1° - Classification évolutive de la maladie

. au stade 1 : il n'y a pas de lésion destructrice, sauf parfois une discrète ostéoporose.

. au stade 2 : l'ostéoporose est obligatoire, et il peut exister de discrètes images destructrices. Les muscles du voisinage sont discrètement atrophiés, les lésions extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, adénopathies) sont possibles.

. au stade 3 : les images destructrices deviennent importantes, l'atrophie musculaire étendue, il existe des sub-luxations.

. le stade 4 : est considéré comme stade terminal, avec ankylose fibreuse ou osseuse.

2° - Classification de la capacité fonctionnelle

les malades appartenant à :

. la classe 1 : ont une capacité fonctionnelle complète avec possibilité d'exercer normalement la profession usuelle.

. la classe 2 : sont aptes aux activités normales malgré le handicap de la douleur et de la raideur d'une ou plusieurs articulations.

. la classe 3 : ont une capacité limitée autorisant le sujet à effectuer seulement une petite partie des occupations usuelles et de ses propres soins.

. la classe 4 : l'infirmité est importante ; le malade est confiné au lit ou dans un fauteuil, ne pouvant s'occuper de lui-même ou ne le faisant qu'avec peine.

3° - Classification : réponse de l'activité rhumatismale au traitement. Nous avons quelque peu modifié le schéma de STEINBROCKER qui date de 1949. Il nous a paru utile de situer celle-ci par rapport à la thérapeutique nécessaire :

. degré 1 : rémission complète avec le traitement classique

. degré 2 : amélioration importante avec le même traitement

. degré 3 : l'amélioration est minime. Nécessité de recourir à la corticothérapie locale (ou générale à faibles doses)

. degré 4 : l'amélioration est nulle. Nécessité de recourir à la corticothérapie à fortes doses ou aux immunodépresseurs.

B / Nous avons trouvé les résultats suivants :

1°- Tableau 16 : classification évolutive

	Groupe I			Groupe II		
	Nombre		%	Nombre		%
Stade I	9	##	18,7	3	##	21,4
Stade II	19	##	39,5	3	##	21,4
Stade III	18	##	37,5	8	##	57
Stade IV	2	##	4,1	0		
Stade moyen	2,16			2,35		

2° - Tableau 17 : classification par rapport à la capacité fonctionnelle

	Groupe I			Groupe II		
	Nombre		%	Nombre		%
Classe I	7	##	14,5	1	##	7,1
Classe II	24	##	50	6	##	42
Classe III	12	##	25	3	##	21
Classe IV	5	##	10,4	4	##	22,9
Classe moyenne	2,31			2,71		

3° - Tableau 18 : Classification, réponse au traitement.

	Groupe I			Groupe II		
	Nombre		%	Nombre		%
Degré I	18	##	39,1	6	##	42,8
Degré II	12	##	26	4	##	28,6
Degré III	10	##	21,7	4	##	28,6
Degré IV	6	##	13			
Degré moyen	2,08			1,85		

Dans les trois tableaux nous pouvons constater qu'il n'existe pas de différence significative. Dans notre expérience, la présence d'A.A.N. n'implique pas un pronostic péjoratif. Les deux P.R. malignes, dont l'une a entrainé le décès en 18 mois après son début, ont évoluées sans A.A.N. pourtant demandés à plusieurs reprises.

Il est cependant classique d'assigner aux A.A.N. un pronostic péjoratif (69), (84), (94), (119), (147), (155), (162). HAMARD et Coll. (94), MONIER et Coll. (147), expliquent ainsi leur fort pourcentage en A.A.N. ; ils pensent avoir affaire à un lot sélectionné de malades.

CONDEMI et Coll (55) nous rejoignent lorsqu'ils ne trouvent aucun rapport entre la présence d'A.A.N. et celle d'éventuels signes neurologiques, de lésions de vascularite, qui sont le fait des P.R. malignes. De même, RITCHIE (162) n'a noté aucune corrélation avec la présence de nodules rhumatoïdes qui, on le sait, se voient dans les formes sévères de la maladie.

V - RAPPORT AVEC LA PRESENCE DU FACTEUR RHUMATOIDE

Tableau 19 : résultats globaux

	Groupe I	Groupe II
F.R. présent	36	8
F.R. absent	12	6

Le rapport de P.R. séro-négatives semble plus élevé chez les malades du groupe II.

KAHN et Coll.(119) trouvent un parallélisme assez étroit entre la présence de F.A.N. et le taux du facteur rhumatoïde, CONDEMI et Coll.(55) n'en trouvent aucun.

McCORNICK et Coll.(130) avaient suggéré en 1963 que le F.R. pouvait avoir une activité antinucléaire ; en réduisant le premier facteur d'un sérum, ils faisaient disparaitre l'activité antinucléaire de ce même sérum. BARNETT et Coll. (17), en 1964, signalent ce même phénomène une fois sur 7, mais en donnent une interprétation différente. Le facteur antinucléaire, une gamma 2 globuline en

l'occurence, (ou IgG globuline d'après la nomenclature actuelle), pourrait réagir avec le facteur rhumatoïde pour donner l'apparence d'un IgM facteur antinucléaire.

HOLBOROW et JOHNSON (103) ont par la suite démenti cette possibilité d'interaction F.R. - F.A.N. Il est bien admis actuellement que le F.R. est une IgM globuline anti gamma globuline humaine différente et indépendante des globulines à activité anti-noyau.

Pour sacrifier à l'usage, nous avons isolé :

VI - LES A.A.N. AU COURS DES RHUMATHISMES CHRONIQUES DE L'ENFANT

A / Nos observations comportent :

- un syndrome lupique typique au Rimifon dont nous avons déjà parlé.
- une polyarthrite rhumatoïde à cellules de Hargraves sur laquelle nous reviendrons,
- trois P.R. authentiques toutes trois proches de la P.C.E. de l'adulte, avec atteinte pluri-articulaire, signes inflammatoires locaux marqués, généraux variables.

La première malade est une fille de 14 ans, présentant une atteinte des coudes, genoux, chevilles ; la V.S. est à 44, elle n'a pas de cellules de Hargraves ni de F.R. dans le sang. Ses A.A.N. sont présents au taux de 1/2000è alors que la maladie évolue depuis quatre mois.

Elle a été revue deux mois, puis six mois après son hospitalisation : l'association A.P.S. - Acide Méthiazinique parait avoir eu un effet favorable.

La deuxième malade est une fille de 11 ans, présentant une atteinte des genoux, poignets, coudes, colonne cervicale. Sa maladie évolue depuis un an. Sa V.S. est à 25, la sérologie rhumatoïde est négative. Les A.A.N. et les cellules de Hargraves sont absents.

On doit recourir, dans son cas, à l'association Prednisone-Antipaludéens de synthèse. Au bout de un an après l'arrêt de tout traitement, l'enfant est considérée comme guérie.

Le troisième est un garçon de 9 ans, présentant depuis six mois une atteinte des métacarpo-phalangiennes, coudes, tibio-tarsiennes. La V.S. est à 40, Latex et Waaler-Rose sont négatifs, de même que la recherche de cellules de Hargraves et les A.A.N. A noter chez ce malade une rosette rhumatoïde positive

à 8 pour 1000. L'enfant est mis aux Sels d'Or et à l'Oxyphényl-butazone. Il n'a pas encore été revu, mais on sait que les signes locaux et généraux étaient toujours aussi marqués après deux mois de traitement, alors que la cure de Sels d'Or n'était pas terminée.

En résumé, nous avons trois polyarthrites de l'enfant, sans cellules de Hargraves, toutes trois de type Polyarthrite ankylosante et déformante selon DEBRE et LAMY.

Une fois, les A.A.N. sont revenus positifs à 1/2000è : alors que la maladie évolue depuis quatre mois chez une fille de 14 ans, le traitement a un effet favorable.

Deux fois, les A.A.N. sont négatifs. Une malade est une fille de 11 ans, l'autre un garçon de 9 ans.

B / Confrontations avec les données de la littérature.

HAMARD (94) les retrouve chez quatre de leurs 36 observations à des taux supérieurs à 1/100è.

MARCHI et Coll.(134), chez trois malades sur 11.

GARCIA MORTEO et Coll.(89) ont fait une étude chez 68 malades, 19 d'entre eux possèdent des A.A.N., 6 fois seulement à des taux significatifs ($\geqslant$ 1/50è). Ils n'ont trouvé aucun rapport avec la sérologie rhumatoïde (présente dans 48 % des cas), avec l'ancienneté de la maladie et son allure clinique et évolutive.

Toutes ces constatations (exception faite de l'ancienneté de la maladie) sont identiques à celles que l'on a fait précédemment chez l'adulte.

KASS et HANSON (123) ont fait des études sur le même nombre de sujets : 68, s'attachant aux notions d'âge et de sexe, ils les retrouvent avec une fréquence un peu plus grande chez les filles (11 sur 44) que chez les garçons (2 sur 24).

Ils retrouvent deux pics de fréquence (entre 1 et 5 ans et 11 et 15 ans). Enfin, ces deux auteurs ne notent pas de différence avec les P.R. de l'adulte

EN DEFINITIVE, chez l'adulte comme chez l'enfant, le principal intérêt (pour ne pas écrire le seul d'après nos résultats) des A.A.N. au cours des P.R. est d'inciter, s'ils sont présents, à rechercher la cellule de Hargraves. Les P.R. à cellules L.E. posent en effet un problème diagnostique, évolutif et thérapeutique que nous allons envisager maintenant.

VII - VALEUR DES A.A.N. DANS LES P.R. A CELLULES L.E.

A / Nos observations

Nous avons cinq malades (5 adultes et 1 enfant) classés par les médecins dans ce cadre. Voici l'histoire de leur affection :

Observation n° 1 : Monsieur M..Louis, âgé de 43 ans, est admis au C.H.R. pour arthrite récente des deux poignets et des métacarcarpo-phalangiennes. Il n'y a pas de signes systémiques mais une atteinte de l'état général.

. la V.S. est à 90 mm à la première heure

. l'hémogramme ne révèle qu'une discrète anémie hypochrome, un chiffre normal de globules blancs (6000)

. la fraction C'3 du complément est élevée dans le sang, diminuée dans le liquide synovial.

Devant le caractère particulièrement évocateur du tableau clinique, le malade est mis d'emblée aux Sels d'Or, salicylés et A.P.S.

Le bilan rhumatismal révèle ensuite la présence de nombreuses cellules L.E. (+++) et d'A.A.N. à un taux de 1/100è de type homogène. Le latex D.R.N.P. est négatif. La sérologie rhumatoïde est négative. Les Sels d'Or sont poursuivis d'autant que la biopsie synoviale montre une hyperplasie des franges synoviales et une infiltration lymphocytaire.

Le malade quitte le service. On le revoit quatre mois plus tard. Il ne souffre plus.

La V.S. est passée à 61.

Les A.A.N. sont présents au taux de 1/100è. Il n'y a plus de cellules de Hargraves.

On le perd de vue.

Observation n° 2 : Madame L..Paulette, âgée de 34 ans, est atteinte de P.R. à cellules L.E. évoluant depuis l'âge de 20 ans. Les médicaments reçus avant l'hospitalisation sont nombreux : Sels d'Or, acide méthiazinique, indométhacine, cortisone.

Lorsqu'on la voit au C.H.R., une coxite évoluée lui interdit toute activité, et la rend grabataire. Elle présente une amyotrophie étendue, des désaxations typiques. Il n'existe aucun signe systémique.

La V.S. est à 90.

Il y a 5800 G.B./mm3, les cellules de Hargraves sont présentes, ainsi que les A.A.N. à un taux de 1/1000è (N.F. = homogène). La sérologie rhumatoïde est positive.

Malgré son jeune âge, la mise en place d'une prothèse totale est décidée. Le résultat immédiat est bon.

Observation n° 3 : Monsieur C..Ali, 54 ans, est vu en juillet 1966 pour des arthrites typiques de M.C.P., des poignets, et des genoux évoluant depuis quatre mois.

La V.S. est à 21 ; il y a 5200 G.B.

Les cellules de Hargraves sont présentes, de même les A.A.N. recherchées au laboratoire du Professeur THIVOLLET (1/64è).

La sérologie rhumatoïde est positive.

Un traitement associant oxyphényl-butazone et A.P.S. est institué.

Deux mois plus tard, le malade ne souffre plus mais les signes inflammatoires sont inchangés.

Observation n° 4 : Madame T.. (dont nous avons déjà parlé au cours du lupus), a commencé son affection un an avant l'hospitalisation en 1966. Elle reçoit une cure complète de Sels d'Or pour ce qui est considéré comme une P.R. à cellules L.E.

Lors de son séjour hospitalier (en 1967), elle présente un tableau typique de P.R. avec atteinte des interphalangiennes proximales du coude.

La V.S. est à 100.

Les A.A.N. présents au taux de 1/1000è. Les cellules de Hargraves nombreuses (+++). La sérologie rhumatoïde négative. Le diagnostic hésite entre celui de lupus bénin ou P.R. à cellules L.E.

Elle sort avec une ordonnance de chloroquine (300 mg).

Un an plus tard, une péricardite rebelle se développe.

Observation n° 5 : Enfin, la petite A..., âgée de 2 ans, est hospitalisée en janvier 1972 pour hydarthrose du genou droit, arthrite du coude et du cou. Il est à noter une petite éruption atypique et fugace au niveau du visage et du tronc.

Elle ne présente aucun signe systémique.

La V.S. est à 22.

Les A.A.N. sont présents à un taux de 1/2000è avec une nucléofluorescence homogène à renforcement périphérique (présence d'anti-A.D.N. ?)

Les cellules de Hargraves sont demandées à deux reprises en un mois. Seul le deuxième prélèvement ne revient que faiblement positif (+).

La sérologie rhumatoïde est négative dans le sang, dissociée dans le liquide synovial.

L'histologie synoviale montre des signes évocateurs de P.R.

Elle reçoit une cure complète et bien supportée de Sels d'Or.

Deux mois après, elle est très améliorée.

AU TOTAL, on se retrouve devant cinq formes frontières :

. deux hommes,

. deux femmes,

. une enfant de deux ans,

présentant un tableau clinique de P.R. associé à des signes biologiques de la série lupique.

- Deux d'apparition récente ont bien réagi aux Sels d'Or qui ne les ont pas aggravés (observation n° 1 et 5) :

. dans la première observation les cellules L.E. sont très nombreuses mais le latex D.R.N.P. est négatif et les A.A.N. sont présents à un taux modéré (1/100è ≠≠ 1/200è actuellement), le complément élevé. La sérologie rhumatoïde est négative. Mais l'histologie évocatrice de P.R.

. dans la deuxième observation, les A.A.N. y sont à des taux élevés avec N.F. évocatrice d'anti A.D.N. Les cellules de Hargraves reviennent faiblement positives au bout d'un mois. La sérologie rhumatoïde dissociée dans le liquide synovial. L'histologie est évocatrice de P.R.

- Une affection très ancienne (observation n° 2), (on ne sait pas quand la sérologie lupique s'est positivée), qui a toujours évolué comme une P.R. très sévère sous A.P.S., corticoïdes et Sels d'Or.

- deux observations qui ont été mises à un traitement d'attente :

. l'une a été stabilisée (observation n° 3)

. l'autre a évoluée comme un authentique lupus (observation n° 4). Ses A.A.N. étaient initialement présents au taux de 1/1000è (N.F. homogène). Les cellules de Hargraves nombreuses, le latex D.R.N.P. positif. La sérologie rhumatoïde négative après un an d'évolution.

B / Discussion :

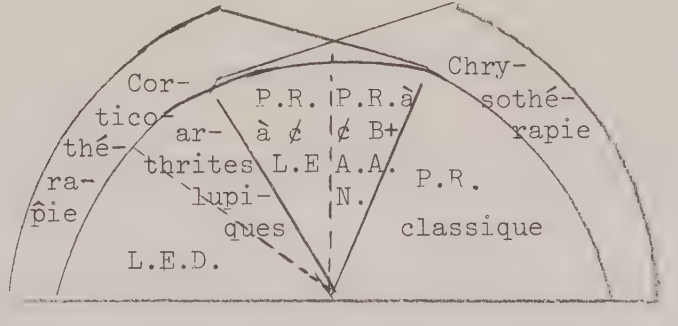
On se trouve devant cinq formes frontières, dont une seule a évoluée comme un lupus. Dans quel cadre fallait-il les ranger ? S'agissait-il de P.R. à cellules L.E. ou d'arthrite lupique ? Cette distinction nosologique a une conséquence thérapeutique.

Dans le premier cas, on est autorisé à prescrire les sels d'Or et les corticoïdes sont contre-indiqués, ceci d'autant plus que les P.R. à cellules L.E. ont un pronostic fonctionnel sévère (62).

Dans le deuxième cas, les corticoïdes sont d'indication aussi formelle que la chrysothérapie est contre-indiquée puisqu'ils peuvent donner un coup de fouet à la maladie lupique.

Pour envisager les critères d'orientation, prenons comme base de travail le tableau de DELBARRE (66).

Nous mettons en parallèle le problème thérapeutique qui représente la conséquence pratique.



D'un côté nous trouvons la P.R. traditionnelle où le traitement aux Sels d'Or (sauf contre-indication) ne se discute pas. D'un autre côté, le lupus érythémateus disséminé et le rhumatisme lupique fait de ces fluxions articulaires peu déformantes associées à une atteinte de l'état général et tôt ou tard à des signes systémiques, indication classique de corticoïdes.

Près de la P.R. classique, la P.R. à cellule B de HELLER.

Près des arthrites lupiques, la P.R. à cellules L.E. qui évolue comme une P.R. très sévère, comme la malade n° 2 dont nous rapportons l'observation.

Quel cadre doit-on donner à ces formes de chevauchement ?

Certes, on pourrait leur donner un traitement d'attente applicable dans toutes les formes de passage : les A.P.S. Ils sont d'efficacité discutée par certains auteurs (56). DUBOIS (71) ne les réserve qu'aux formes peu sévères du lupus.

D'autre part, la 5è observation considérée comme lupus bénin ou P.R. à cellules L.E. au départ, a été mise à la chloroquine seule, 300 mg/jour. Outre que son syndrome rhumatismal n'a pas été amélioré, elle a rapidement présenté une péricardite d'évolution sévère malgré la corticothérapie. Une autre possibilité nous est offerte : l'emploi des immunosuppresseurs.

Mais, d'efficacité incertaine dans le lupus (117), (222), ils sont dangereux dans les P.R. VIGNON et BIED faisant une revue de la littérature des accidents dûs aux immunosuppresseurs dans le traitement de la P.R. relèvent :

. 2 % de décès avec le cyclophosphamide
. 3,1 % avec le chlorambucil
. 13 % avec la mercaptopurine
. 1,1 % avec l'azathioprine,

ce qui parait beaucoup pour une affection comme la P.R. dont le pronostic est essentiellement fonctionnel.

Il est préférable de faire un choix. Envisageons les critères distinctifs possibles :

a) Nous n'insisterons pas sur la valeur des signes systémiques (rénaux en particulier) qui doit faire l'objet d'une recherche acharnée.

b) Les A.A.N. et la cellule L.E. :

BARNETT (15), CONDEMI et Coll.(54), insistent sur la précocité d'apparition des A.A.N. dans le L.E.D. BARNETT va même jusqu'à écrire : "Une réaction positive avec le test d'I.F.I. chez un malade atteint de P.R. évoluant depuis

moins d'un an, ne doit pas suggérer l'arthrite rhumatoïde mais le L.E.D.Le fait que les A.A.N. et cellules L.E. soient associés avec des destructions articulaires ne doit pas changer le diagnostic d'arthrite rhumatoïde pour un L.E.D.".

Chez quatre de nos malades, cette sérologie était précocément positive.

DELBARRE (67) et ROPPES et Coll., in KAHN (114), insistent sur le nombre de cellules de Hargraves : "En l'absence d'éruption, est lupique une P.R. à Waaler-Rose positif, chez laquelle on obtient 4 cellules de Hargraves sur deux étalements de sang hépariné. Reste une P.R. à cellule L.E., toute P.R. aux performances inférieures".

Donc, la précocité d'apparition des A.A.N., le nombre de cellules de Hargraves, sont des arguments. Chez un seul de nos malade (observation n° 5), la faible abondance de ces cellules L.E. a représenté une aide utile, en revanche, les A.A.N. y étaient présents dès le début de la maladie.

Des examens plus précis peuvent faire rechercher :

. les anti-A.D.N. sont plus spécifiques du lupus, mais nous les retrouvons dans une P.R. banale, PELTIER dans 6 % des P.R. à cellules L.E. (153), MONIER dans 6 % des polyarthrites classiques (147).

. les anticorps anti-D.R.N.P., plus fréquents dans le lupus, sont possibles dans la P.R. Le malade n° 1, P.R. probable, avait un latex D.R.N.P. négatif.

. le pouvoir de fixation du complément par ces anticorps sur 11 sérums étudiés ; PELTIER (156) en trouve 9 capables de fixer le complément ; il s'agissait de lupus ; 2 ne le fixaient pas : il s'agissait de P.R.

. la classe immunoglobulinique à laquelle ils appartiennent (IgG, ou IgM, ou IgA). Dans le lupus, ce sont des IgG, dans la P.R. des IgM (14), (17). Mais les deux peuvent être présents. D'ailleurs, les IgG fixent le complément, contrairement aux IgM (dans le cadre des A.A.N.).

. Enfin, s'il existe des anti-A.D.N., existe-t-il des anticorps dirigés à la fois contre l'A.D.N. et dénaturés ? ou des anticorps dirigés seulement contre des A.D.N. dénaturés.

En dehors des A.A.N., il existe d'autres critères d'orientation :

c) Le dosage de la fraction C'3 du complément : abaissée dans le sérum et le liquide synovial du lupus, elle est uniquement abaissée dans le liquide synovial de la P.R. Le malade n° 1 répondait à ce critère.

d) La sérologie rhumatoïde : elle est longue à se positiver, et reste négative dans 20 % des cas. Toutefois, la malade n° 4, qui évolua comme un lupus, avait une sérologie rhumatoïde négative.

La sérologie rhumatoïde dans le liquide synovial plus précoce peut constituer un argument comme ce fut le cas pour la petite A...(malade n° 5).

La rosette rhumatoïde : on manque encore de recul pour juger de la valeur de cet examen.

e) Enfin, les études histologiques qui furent d'un grand secours chez les malades n° 1 et 5 sont également capitales ; elles montrent :

. une hyperplasie de la couche bordante et une infiltration lymphocytaire dans la P.R.

. une atrophie de la couche superficielle, sans infiltration lymphocytaire, mais avec des lésions de vascularites au cours du lupus.

En fait, les deux aspects sont souvent intriqués.

Telles se présentent donc les possibilités para-cliniques actuelles de différenciation. Peut-être que les études comparatives de l'immunité cellulaire (test de transformation lymphoblastique,d'inhibition, de migration des leucocytes), permettront de resteindre davantage l'étendue de ces formes de chevauchement.

Il semble néanmoins que ce qu'écrivait ROPPES, en 1949, reste toujours valable. "La frontière entre le lupus et la polyarthrite rhumatoïde ne peut être établie que par décret, si l'on veut à tout prix tenir compte des renseignements fournis par la séro-immunologie. C'est pourquoi, à notre avis, c'est au clinicien d'établir (peut être provisoirement) une telle frontière ".

CHAPITRE VIII

LES A.A.N. AU COURS DES AUTRES CONNECTIVITES. ESSAI DE SYNTHESE

I - Affections de nature indéterminée. Suspicion de connectivite.

II - Affections apparentées aux maladies du collagène et pouvant s'accompagner d'A.A.N.

III - Affections du collagène ne comportant pas d'A.A.N.

ESSAI DE SYNTHESE .

LES A.A.N. AU COURS DES AUTRES CONNECTIVITES - ESSAI DE SYNTHESE

Ce chapitre comportera essentiellement deux parties :

- Les affections où nous avons trouvé des A.A.N. sans que les cliniciens n'aient pu mettre une étiquette précise sur ce qui était considéré, faute de mieux, comme une suspicion de collagénose.
- Les connectivites que nous n'avons que rarement rencontrées dans la liste fournie par le laboratoire. Cette partie est elle-même subdivisée en deux :
  . les collagénoses où il est classique de trouver des A.A.N.
  . les collagénoses où il est classique de n'en pas trouver (ou bien à des taux non significatifs).

I - AFFECTIONS DE NATURE INDETERMINEE. SUSPICION DE CONNECTIVITE

Plusieurs malades ont présenté une affection dont le diagnostic n'a pu être établi avec précision. Nous en présentons trois :

. Une patiente de 65 ans a présenté des hémorragies digestives en rapport avec des anti-coagulants circulants. Les A.A.N. étaient présents au taux de 1/200è avec une nucléofluorescence homogène à renforcement périphérique. Elle avait des anti A.D.N. Les cellules de Hargraves étaient absentes.

Il semble bien s'être agi, ici, d'un authentique lupus, l'ensemble des manifestations (anti-coagulants circulants, A.A.N., anti A.D.N.) étant évocateur. L'absence de cellule L.E. est notée dans 26 % des cas, selon DUBOIS et TUFFANELLI.

. Deux malades ont posé un problème diagnostique plus délicat à résoudre : l'un et l'autre étaient atteints d'une péricardite avec atteinte sévère de l'état général, s'accompagnant l'une et l'autre d'une température élevée, d'un effondrement de l'état général, d'une V.S. très élevée, supérieure à 80mm à la première heure.

Les A.A.N. étaients présents au taux de 1/50è chez le premier malade, avec nucléofluorescence indéterminée,de 1/100è pour la deuxième (N.F. en grains).

Les cellules de Hargraves étaient absentes.

Dans les deux cas, un traitement anti-tuberculeux d'épreuve s'est vite révélé inefficace. Seule la corticothérapie s'est avérée capable d'améliorer les deux malades.

Un patient est décédé dans des circonstances qui n'ont pu être précisées. L'autre a été perdue de vue.

Quelle étiquette mettre sur l'étiologie de ces deux affections ? Leur seul dénominateur commun était l'efficacité de la corticothérapie.

Dans les deux cas, le terme de collagénose infra-clinique de SIGUIER (182) parait pour le moins inexact, puisque les deux malades avaient une péricardite et que le premier est décédé !

L'absence de positivité des cellules de Hargraves, le titre faible en A.A.N., rend le diagnostic de lupus peu probable.

L'intérêt de l'observation de SIGUIER est de mettre en valeur les études histologiques. C'est une biopsie musculaire qui a permis de porter le diagnostic de polymyosite, chez une malade qui présentait uniquement un amaigrissement très important.

C'est chez ces malades que l'on peut s'autoriser à demander des examens immunologiques, des dosages enzymatiques, à multiplier les biopsies (synoviales, cutanées, musculaires, nerveuses...), à explorer le médiastin. Ces investigations ne pouvant être pratiquées qu'après un examen clinique patient et méthodique :

. antécédent de syndrome de RAYNAUD

. existe-t-il une dysphagie ?

. étude minutieuse des téguments, des extrêmités, du système nerveux, du système lympho-ganglionnaire, palpation des masses musculaires...

C'est peut être de cette façon que l'on pourra porter moins fréquemment le diagnostic imprécis de collagénose "condamnable facilité dans laquelle tombent nombre de médecins devant un tableau clinique qu'ils comprennent mal", SIGUIER in BRUN (40).

II - AFFECTIONS APPARENTEES AUX MALADIES DU COLLAGENE ET POUVANT S'ACCOMPAGNER D'A.A.N.

Il s'agit essentiellement du syndrome de GOUGEROT-SJOGREN :

. Nous relevons dans notre liste deux P.R. (associées à un syndrome de GOUJEROT-SJOGREN), dont une avait un syndrome de FELTY : les A.A.N. étaient présents au taux de 1/50è.

. une sclérodermie (associée à un syndrome de GOUJEROT-SJOGREN), forme de passage possible avec un lupus. Ses A.A.N. ont varié de 1/100è à 1/3000è.

. jamais nous n'avons trouvé de syndrome de GOUJEROT-SJOGREN isolé.

MONIER retrouve des A.A.N. chez 4 de leur 6 malades atteints de syndrome de GOUJEROT-SJOGREN,

HAMARD 4 fois sur 8,

BUNIM (41) fait une distinction intéressante :

. 30 malades avaient un syndrome de GOUJEROT accompagnant une P.R. (1er groupe)

. 23 un syndrome de GOUJEROT apparemment primitif (2è groupe).

20 malades du 2è groupe avaient des A.A.N. (soit près des 9/10è) contre 16 du 1er groupe (soit un malade sur deux).

3 malades du 2e groupe (syndrome de GOUJEROT-SJOGREN apparemment isolé) développèrent par la suite un lymphosarcome, un 4è un lymphome. L'auteur ne précise pas si leurs sérums contenaient des A.A.N., mais cela parait probable.

III - AFFECTIONS NE COMPORTANT PAS D'A.A.N.

Dans notre liste, nous relevons trois dermato-polymyosites où les A.A.N. étaient absents ou présents à des taux non significatifs. Un de ces trois malades était considéré comme une sclérodermie. Dans un deuxième temps, les médecins sont revenus sur leur diagnostic, les études histologiques, enzymatiques, électromyographiques donnant des résultats concordants en faveur d'une D.P.M.

Toutes ces données rejoignent celles des auteurs consultés.

ESSAI DE SYNTHESE

L'affirmation de BARDAWIL (12) qui voyait dans les anticorps antinucléaires un trait commun à toutes les collagénoses a, depuis longtemps, été démentie. Outre que beaucoup d'autres affections s'accompagnent de la présence d'A.A.N. dans leur sérum, ROWELL et BECK (171), d'après une étude portant sur 500 malades atteints de connectivite, distinguent :

. les affections comportant fréquemment et à un haut titre des A.A.N. : ce sont le lupus et la sclérodermie,

. celles où ils sont habituellement absents : ce sont les P.A.N., la dermato-polymyosite, les angéites nécrosantes,

. entre les deux, il nous parait légitime de placer la P.R. avec ses formes de passage, vers le lupus d'un côté où les A.A.N. vont à un taux et une fréquence croissante, vers les vascularites d'un autre côté où ils vont à une fréquence décroissante.

Le tableau 21, inspiré d'ALARCON-SEGOVIA, excluant sclérodermies et polymyosites, schématise ces données : le triangle à base gauche représente la fréquence des A.A.N. au cours des connectivites. Le triangle à base droite vise à schématiser l'importance des lésions de vascularite et le caractère localisé du conflit auto-immun au cours de ces affections.

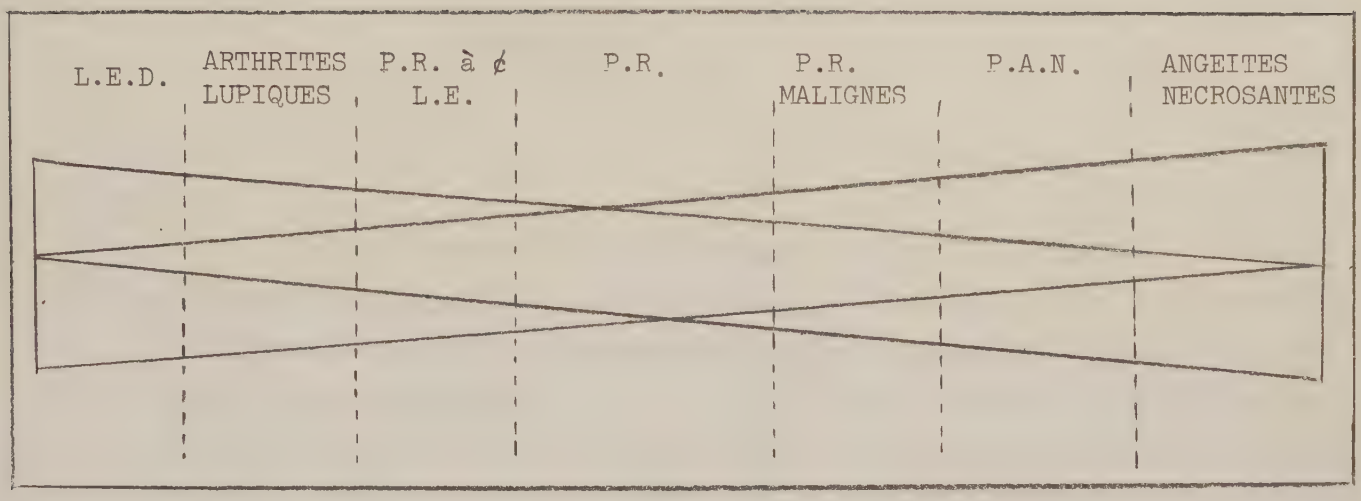
Ce schéma comporte ses erreurs par excès et par défaut.

Ainsi , l'intégrité vasculaire est de règle dans la P.R. classique, par contre les lésions histologiques du lupus comportent très souvent des atteintes des petites artères et des artérioles proches de celles rencontrées dans la P.A.N., mais celles-ci paraissent minimes par rapport au trouble profond de l'immunité humorale.

Les théories actuelles tendent à localiser, à l'inverse, le conflit auto-immun au cours des angéites (au sein desquelles nous englobons la P.A.N.) à l'intérieur de la paroi vasculaire (212).

Dans la P.R., enfin, il est bien admis que le siège de ce conflit antigène-anticorps se limite au milieu synovial avant de diffuser dans le sang circulant.

TABLEAU 21


L.E.D.
ARTHRITES LUPIQUES
P.R. à ¢ L.E.
P.R.
P.R. MALIGNES
P.A.N.
ANGEITES NECROSANTES

CONCLUSIONS

L'étude des anticorps antinucléaires au cours des connectivites a comporté un rappel théorique sur leur mode de formation et la comparaison des différentes techniques de mise en évidence. Nous avons énuméré ensuite les affections rencontrées au cours des prélèvements revenus positifs, en fonction du taux et en fonction de l'aspect; nous avons ainsi pu noter leur présence en dehors des connectivites (affections hépatiques en particulier). Il a été étudié enfin les corrélations entre leur présence et les signes cliniques et biologiques des collagénoses.

1°.- Dans le lupus érythémateux disséminé.

a) Sur le plan diagnostique leur présence à un taux suffisant et indispensable pour affirmer la maladie, tout du moins en l'absence d'atteinte rénale. Par contre, lorsque celle-ci se constitue, on peut assister à une diminution, voire à une disparition des anticorps antinucléaires alors que la néphropathie lupique évolue pour son propre compte.

b) sur le plan thérapeutique et évolutif : ils paraissent être un bon reflet de l'efficacité du traitement qui entraîne la baisse de leur taux sanguin.

2°.- Au cours du lupus induit, leur valeur est aussi grande. Ils disparaissent ainsi que les signes cliniques lors de la suppression de la cause déclenchante.

3°.- Au cours de la sclérodermie : leur valeur est essentiellement diagnostique. Plus que le taux, c'est l'aspect de la nucléofluorescence qui importe. Une nucléofluorescence mouchetée est hautement évocatrice de la maladie.

4°.- Dans la polyarthrite rhumatoïde : ils sont retrouvés avec une relative fréquence mais ne paraissent avoir ni intérêt diagnostique ni pronostique. Leur mise en évidence doit toutefois être demandée. Leur présence incite à rechercher la cellule de Hargraves. Le pronostic des P.R. à cellules L.E. est plus péjoratif.

5° - Dans les autres connectivites : les anticorps antinucléaires sont souvent absents ou bien sont à des taux non significatifs. En aucun cas ils ne constituent le dénominateur commun des connectivites.

On peut donc opposer : le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie et la polyarthrite rhumatoïde, qui présentent, avec une fréquence variable selon l'affection, des anticorps antinucléaires, à la polymyosite, la périartérite noueuse et les autres angéites allergiques, où l'on ne peut mettre en évidence ces anticorps d'une façon significative.

Vu et Permis d'imprimer
Grenoble, le 12 mai 1972

LE DOYEN DE LA FACULTE
DE MEDECINE

Signé G.CABANEL

Le Président de Thèse

signé : G. CABANEL

B I B L I O G R A P H I E

1.- ALARCON-SEGOVIA D.
Drug induced lupus syndromes.
Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin. , I969, 44 , 664-669.

2.- ALARCON-SEGOVIA D.
Le terrain lupique.
Rev. Med. , I971, 1 , 3-4 .

3.- ALARCON-SEGOVIA D. , BARTHOLOMEW L.G. , CAIN J.C. , BAGGENSTOSS A.H.
Significance of lupus erythematosus cell phenomen in older women with chronic hepatic disease.
Mayo. Clin. Proc. , I965, 40 , I93-205.

4.- ALARCON-SEGOVIA D. , FISHBEIN E. , BETANCOURT L.G.
Antibodies to nucleoprotein and to hydralazide altered soluble nucleo protein in tuberculous patients reveiving isoniazid.
Clin. Exp. Immunol. , I969, 5 , 429-437.

5.- AMIEL J.L.
Immunité et cancer.
Rev. Prat. , I972, 22 , 2247-2263.

6.- AMIGUES H. , ROQUES C. , GAYARD M.
Sero immunologie de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Med. Toulouse , I972, 8 , I71-197.

7.- ANDERSON R.K. , FENNESS R. , BRUMFIELD H.P. , GOUGH V.P.
Buccella agglutinating antibodies : relation-ships of mercaptoethanol stability to complement fixation.
Science , I964, 143 , 1334-1339.

8.- ARANA R. , SELIGMANN M.
Antibodies to native and denatured desoxyribonucleic acid in systemic lupus erythematosus.
J. Clin. Invest. , 1966, 46 , 1867-1882.

9.- ARTBERRY J.D. , DREXLER E. , DUBOIS E.V.
Significance of hematoxylin bodies in lupus erythematosus cell preparation.
J. A. M. A. , I964 , 184 , 389-395.

10.- ASHERON G.

Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell constituents, in systematic lupus erythematosus and other disease.

Brit. J. Exp. Path. , I959, 40 , 209-215.

11.- BADIN J.

Sur la possibilité d'un facteur biochimique commun dans la pathogénie des collagénoses.

Sem. Hop. Paris , 1962, 38 , 64-69.

12.- BARDAWIL W.A. , TOY B.L. , GALINS N. , BAYLES T.B.

Disseminated lupus erythematosus, scleroderma and dermatomyositis as manifestation of sensitization to D N A - protein I- an immunohisto--chemical approch.

Amer. J. Path. , I958 , 34 , 607-629.

13.- BARNES R. , CARMICHAEL D. , JOHNSON G.D.

Comparison between the latex nucleoprotein test and the fluorescent method for the demonstration of antinuclear factor.

Ann. Rheum. Dis. , 1962 , 21 , 287-291.

14.- BARNETT E.V.

Antinuclear factors and nuclear antigens.

California Med. , 1966, 104 , 465-469.

15.- BARNETT E.V.

Diagnostic aspects of lupus erythematosus cells and antinuclear factor in disease states.

Mayo. Clin. Proc. , 1969 , 44 , 645-648.

16.- BARNETT E.V. , BIENSTOCK J. , BLOCH K.J.

Antinuclear factor in synovia : possible participants in the rheumatoïd inclusion body.

J. A. M. A. , 1966 , 198 , 143-148.

17.- BARNETT E.V. , CONDEMI J.J. , LEDDY J.P.

Gamma 2 , gamma 1 A and gamma 1 M , antinuclear factor in human sera.

J. Clin. Invest. , 1964 , 43 , 1104-1115.

18.- BARNETT E.V. , LEDDY J.P. , CONDEMI J.J. , VAUGHAN J.H.

Antinuclear antibodies in rheumatoïd arthritis.

Ann. N-Y Acad. Sci. , 1965 , 124 , 896-904.

19.- BARNETT E.V. , ROTHFIELD N.
The present status of antinuclear antibody serology.
Arthr. Rheum. , 1969, 12 , 543-544.

20.- BARNETT E.V. , VAUGHAN J.H.
Antinuclear antibodies in rabbit antisera.
J. Expt. Med. , 1966 , 123 , 733-746.

21.- BAUGH C.W. , KIROL P.M. , SACHS M.
Demonstration and titration of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus.
Canad. Med. Ass. J. , 1960 , 83 , 571-580.

22.- BECK J.S.
Variations in the morphological patterns of "auto-immune" nuclear fluorescence.
Lancet , 1961 , 1 , 1203-1204.

23.- BECK J.S.
Partial identification of the "spekled" nuclear antigen.
Lancet , 1962 , 1 , 241-242.

24.- BECK J.S.
Human antinuclear antibodies : an immunological clinical and histochemical study.
Thesis, University of glasgow , 1964.

25.- BECK J.S.
Antinuclear antibodies - methods of detection and significance.
Mayo. Clin. Proc. , 1969 , 44 , 600-619.

26.- BECK J.S. , HUGHES P.
Classification of lupus erythematosus.
Lancet , 1966 , 2 , 442-443.

27.- BECK J.S. , WALKER P.J.
Antigenicity of trypanosome nuclei : evidence that D N A is not coupled tohistone in these protozoa.
Nature (London) , 1964 , 204 , 194-I95.

28.- BENCZE G.
Inhibition of A. N. F. reaction by chloroquin.
Immunology , 1965 , 9 , 201-202.

29.- BENDICH A. , WILCZOK T. , BORENFREUD E.
Circulation D N A as a possible factor in oncogenesis.
Sci. , 1965 , 148 , 374-376.

30.- BERGLUND S. , GOTTFRIES B.
Chlorpromazine induced antinuclear factor.
Acta. Med. Scand. , 1970 , 187 , 67-74.

31.- BICKEL Y.B. , BARNETT E.V. , PEARSON C.M.
Immunofluorescent patterns and specificity of human antinuclear antibodies.
Clin. Exp. Immunol. , 1968 , 3 , 641-656.

32.- BLOMGREN S.E. , CONDEMI J.J. , MARGARET C.B. , VAUGHAN J.H.
Antinuclear antibodies induced by procainamide. A prospective study.
New Eng. J. Med. , I969 , 281 , 64-66.

33.- BLOMGREN S.E. , CONDEMI J.J. , VAUGHAN J.H.
Procaïnamide. Induce lupus erythematosus clinical and laboratory observations.
Am. J. Med. , 1972 , 52 , 338-348.

34.- BONOMO L. , TURSI A. , DAMMACO F.
Characterization of the antibodies producting the homogeneous and speckled fluorescence patterns of cell nuclei.
J. Lab. Clin. Med. , 1965 , 66, 42-52.

35.- BONTOUX D.
Périartérite noueuse et vascularites nécrosantes en rhumatologie.
Relations avec la maladie rhumatoïde. in COSTE. Progrès en rhumatologie.
Flam. Ed. , 203-211.

36.- BOUDIN G. , PEPIN B. , GODEAU P. , VERNANT J.C. , GOUEROU H.
Lupus induit par la pénicillamine au cours d'une maladie de Wilson.
Ann. Med. Intern , 1971 , 122 , 269-273

37.- BOZICEVICH J. , NASON J.P. , KAYHOE D.E.
Desoxyribonucleic acid (D N A) bentonite floculation test for lupus erythematosus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. , 1960 , I03 , 636-640.

38.- BREY O. , GARNER E.P.R. , WELLS D.
Cyclic thrombocytopenia associated with multiple autoantibodies.
Brit. Med. J. , 1969 , 3 , 397-398.

39.- BRIZARD J.
Les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant.
Cah. Coll. Med. , 1972 , 13 , 168-179.

40.- BRUN J.
Le cadre des collagénoses doit-il être conservé ?
Lyon Med. , 1968 , 220 , 1571-1577.

41.- BUNIM J.J.
The frequent occurence of hypergammaglobulinemia and multiple tissue antibodies in STOGREN syndrome.
Ann. N-Y Acad. Sci. , 1965 , 124 , 852-859.

42.- BURNHAM T.K.
Classification of lupus erythematosus.
Lancet 1966 , 1 , 110-111.

43.- CAILLE B. , HARPEY J.P. , LEJEUNE CL. , SUIRE Y. , TURPIN R.
Syndrome lupique induit par la pénicillamine au cours d'une maladie de Wilson. Etude clinique d'une observation.
Ann. Med. Intern. , 1971 , 122 , 255-260.

44.- CANNAT A. , ARANA R. , SELIGMANN M.
Intérêt clinique et modalité pratique de la recherche d'anticorps antiacides désoxyribonucleique (D N A) natif et dénaturé.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. , 1967 , 12 , 1015-1020.

45.- CANNAT A. , RAIN J.D. , SELIGMANN M.
Recherche systématique d'auto-anticorps et d'anomalies des immunoglo--bulines au cours de diverses variétés de leucémies aigues.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. , 1969 , 9 , 290-294

46.- CANNAT A. , SELIGMANN M.
Les anticorps antinucléaires décelés par immunofluorescence et par d'autres méthodes immunologiques.
Sem. Hop. Paris , 1965 , 41 , 1090-1096.

47.- CARCASSONE Y.
Anémie hémolytique auto-immune associée à d'autres maladies auto-immunes.
Marseille Med. , 1971 , 108 , 358-391.

48.- CASALS S.P. , FRIOU G.J. , TEAGUE P.O.
Variéties of antinuclear factors detected by fluorescent antiglobulin technic.
Arthr. Rheum. , 1962 , 2 , 640-641.

49. - CASTANEDO J.P. , WHITE J.G. , WILLIAM R.C.
Antinuclear antibodies in normal human subjerst.
Arthr. Rheum. , 1967 , 10 , 431-443.

50.- CEPELLINI R. , POLLI E. , CELEDA F.A.
D N A reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. , 1957 , 96 , 572-574

51.- CHRETIEN J.
Hépatite lupoïde et hépatite lupique.
Sem. Hop. Paris , 1965 , 41 , 1084-1089.

52.- CLARK G.M. , KAPAN S. , MILLS D.
Antinuclear factor in woman with périodic arthritis.
Arthr. Rheum. , I966 , 9 , 428-429.

53.- COHEN S.A. , HUGUES G.R.V. , NOEL G.L. , CHRISTIAN C.L.
Character of anti D N A antibodies in systemic lupus erythematosus.
Clin. Exp. Immunol. , 1971 , 8 , 551-561.

54.- CONDEMI J.J. , BARNETT E.V. , ATWATER E.C. , JACOY R.F. , MONGAN E.S. , VANGHAN J.H.
The significance of antimuclear factor in rheumatoïd arthritis.
Arthr. Rheum. , 1965 , 8 , 1080-1093.

55.- CONDEMI J.J. , MOORE-JONES D. , VAUGHAN J.H. , PERRY H.M.
Antinuclear antibodies following hydralazine toxicity.
New-Engl. J. Med. , 1967 , 276 , 486-491.

56.- COSTE F.
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
In COSTE : Progrès en rhumatologie. I vol.
Flam. Ed. , 1968 , 46-65.

57.- COSTE F.
La dermatopolymyosite en milieu rhumatologique.
In COSTE : Progrès en rhumatologie. I vol.
Flam. Ed. , 1968 , 247-259

58.- COUCHMANN K.(. , WIGLEY R.D. , PRIOR I.A.M.
Autoa tibodies in the caterton population survey. The prévalence of thyro' d and gastric antibodies, antinuclear and rheumatoïd factor , in a probability based population sample.
J. Chron. Dis. , I970 , 23 , 43-53.

59.- DALAKOS J.G. , MAC SWEEN R.N.M. , WHALEY K. , DICK W.C. , BOYLE J.A. , JA SANI M.K. , WILSON E. , BUCHANAN W.W. , GOUDIE R.B.
Conjugal prevalence of rheumatoïd arthritis , rheumatöïd factor and other autoantibodies in rheumatoïd arthritis..
Ann. Rheum. Dis. , I969 , 28 , 329-330.

60.- DAVIS J.S.
An hypothetical common mechanism in S L E and R A.
Arthr. Rheum. , 1966 , 9 , 631-637.

61.- DEBEYRE N., KAHN M.F. , RYCKEWAERT A. , DE SEZE S.
Les syndromes lupoïdes après absorption d'izoniazide. Etude de 6 cas.
Sem. Hop. Paris , 1967 , 43 , 3063-3071.

62.- DEBEYRE N. , KAHN M.F. , RYCKEWAERT A. , DE SEZE S.
Les polyarthrites rhumatoïdes avec cellules de Hargraves.
Presse Med. , 1966 , 74 , 911-913.

63.- DEBRAY C. , PAOLAGGI J.A. , PAOLAGGI J.B.
L'hépatite lupoïde existe.
Sem. Hop. Paris , 1965 , 41 , 1077-1084.

64.- DEICHER H. , HOLMANN H.R. , KUNKEL H.G. , OVARY F.
Passive cutaneous anaphylaxis reactions with a systemic lupus erythematosus serum factor and isolated D N A .
J. Immunol. , 1960 , 84 , 106-111.

65.- DEICHER H. , HOLMAN H.R. , KUNKEL H.G.
The precipiting reaction between D N A and a serum factor in S L E .
J. Exp. Med. , 1959 , I09 , 97-114.

66.- DELBARRE F.
Diagnostic, pronostic et traitement du rhumatisme lupique.
In COSTE : Progrès en rhumatologie Paris.
Flam. Ed. , 1968 , 175-188.

67.- DELBARRE F. , CHOURAKI L. , GUIRAUDON C.
Qu'est-ce que la polyarthrite chronique lupique.
Presse Med. , 1966 , 33 , 1711-1716.

68.- DELMAS-MARSALET Y. , LEDUC M. , LERCHE B. , GOUDEMAND M.
Tumeur du thymus et lupus érythémateux disséminé.
Presse Med. , 1969 , 77 , 821-824.

69.- DE SEZE S. , RYCKEWAERT A.
Maladie des os et des articulations.
Flam. Ed. , 1968 , 657-717.

70.- DORSCH C.A. , GIBBS C.B. , STEVENS M.B. , SHULMAN L.E.
Significance of nuclear immunofluorescent patterns.
Ann. Rheum. Dis. , 1969 , 28 , 313-319.

71.- DUBOIS E.L.
Le traitement du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Med. , 1971 , 1 , 15-20.

72.- DULUC J. , GUENARD C., ESCOFFIER G.
Lupus érythémateux subaigu.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. , 1970 , 77 , 219-221.

73.- DYER H.R.
In vivo lupus erythematosus cell.
Arthr. Rheum. , 1969 , 12 , 64-65.

74.- ELLING P. , FABER V.
Antinuclear antibodies in infection mononucleosis.
Lancet , 1968 , 1 , 918-919.

75.- ELLING P. , GRAUDAL H.
Ig G , Ig A and Ig M granulocyte reactive antinuclear factors in rheumatoïd arthritis.
Act. Medica Scand. , 1968, 183, 25-30.

76.- ELLING P. , GRAUDAL H. , FABER V.
Organ. non specific auto antibodies in rheumatoïd arthritis.
Acta Medica Scand. , 1967 , 182 , 707-715.

77.- ELLING P. , GRAUDAL H. , FABER V.
Granulocyte specific antinuclear factors in serum and synovial fluid in rheumatoïd arthritis.
Ann. Rheum. Dis. , 1968 , 27 , 225-233.

78.- ENGLEFRIET C.P. , VAN DER HART M. , VAN LOGHEM J.J.
The use of chicken cells in the coombs consumption test as a specific and simple method for the detection of the L E factor.
Vox. Sang. , 1959 , 4 , 485-492.

79.- FABER V. , ELLING P.
Antinuclear factors in hepatic cirrhosis. With special reference to different nuclear antigenicity of various tissues.
Acta Path. Microbiol Scand. , 1967 , 69 , 11-18.

80.- FABER V. , ELLING P.
Leucocyte specific antinuclear factors in patients with felty syndrome, rheumatoïd arthritis, systemic lupus erythematosus and other diseases.
Acta Med. Scand. , 1966 , 179 , 257-267.

81.- FABER V. , ELLING P. , NORUP G. , MANSA B. , NISSEN N.I.
Antinuclear factor specific for leucocytes.
Lancet , 1964 , 2 , (7355) , 344-345.

82.- FALLET G.H. , LOSAPALUTTO J. , ZIFF M.
Chromatographie and electrophoretic studies of the L E factor.
Arthr. Rheum. , 1958 , 1 , 419-434.

83.- FJELLSTROM K.E. , WALLENTIN L. , HOOD B.
Komplement bindande antikroppar mot D N A hos patienter met L E D ett mott po sjukdomsaktwitet.
Nord Med. , 1971 , 86 , 833-834

84.- FONTAINE J. , PANISSET L.C.
La recherche des auto-anticorps antinucléaires par la technique d'immunofluorescence dans les maladies du collagène.
Union Med. Can. , I969 , 98 , 1274-1283.

85.- FRIOU G.J.
Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using the fluorescent antibody technique.
J. Clin. Invest. , 1957 , 46 , 1113-1121.

86.- FRIOU G.J.
Fluorescent spot test for antinuclear antibodies.
Arth. Rheum. , 1962 , 5 , 407-410 .

87.- FRIOU G.J.
Current comment antinuclear antibodies. Significance and methods.
Arthr. Rheum. , 1967 , 10 , 151-159.

88.- FRIOU G.S. , FINCHS C. , DETRE K.D.
Interaction of nuclei and globulin from lupus erythematosus serum demonstrated with fluorescent antibody.
J. Immun. , 1958 , 80 , 324-329

89.- GARCIA-MORTEO O. , HUBSCHER O. , ARANA R.M.
Autoanticuerpos en arthritis rheumatoïdea juvenil.
Medicina, 1970 , 30 , 384-389.

90.- GRABAR P.
Formation des autoanticorps et leurs activités.
Ann. Inst. Pasteur , 1970 , 118 , 393-402.

91.- GRABAR P.
Quelques aspects du problème des anticorps antiacides nucleiques.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. , 1964 , 4 , 729-734.

92.- GREENWOOD B.M. , HERRICK E.M.
Low incidence of rheumatoïd factor and autoantibodies in nigerian patients with rheumatoïd arthritis.
Brit. Med. J. , I970 , 1 , 71-73.

93.- GWODERA S. , SCHUBART A.F. , EWALD R.W. , HENCKERKAMP P.V.
Antinuclear factor in rheumatoïd arthritis, systemic lupus erythematosus and other diseases. Re - evaluation of the nucleoprotein complement fixation technique and anti-complémentary activity.
J. Chron. Dis. , I966 , I9 , 1133-1144.

94.- HAMARD M. , CANNAT A. , SELIGMANN M.
La recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (étude des 1430 sérums).
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. , I964, 9 , 716-728.

95.- HARGRAVES M.M.
Production in vitro of L E cell phenomen use of normal bone marrow elements and blood plasma from patients with A D L E.
Proc. Staff. Meet. Mayo. Clinic , 1949 , 24 , 234-237.

96.- HARGRAVES M.M.
Discovery of the L E cell and its morphology.
Proc. Staff. Meet. Mayo. Clinic , 1969 , 44 , 579-599.

97.- HARGRAVES M.M. , RICHMOND H. , MORTON R.
Presentation of two bones marrow elements. The "tart" cell and the "L E" cell.
Proc. Mayo. Clin. , I948 , 23 , 25-28.

98.- HAZERICK J.R. , LEWIS L.A. , BORTZ D.W.
Blood factor in A D L E determination of gamma globulin as specific plasma fraction.
Am. J. Med. Soc. , 1950 , 219 , 660-663.

99.- HAZERICK J.R. , BORTZ D.W.
A new diagnostic test for acute disseminated lupus erythematosus.
Cleveland clin. Quart. , 1949 , 16 , 158-161.

100.- HEINE W. I. , FRIEDMAN H.
Hydralazine lupus syndrome associated with a possible antihydralazine antibodies.
J.A.M.A. 1962 , 182 , 726-729.

101.- HERBEUVAL R. , GUERCI O. , DUHEILLE J.
Leucose aigue et facteurs antinucléaires (à propos de 3 observation).
Ann. Med. Nancy , 1969 , 8 , 311-318.

102.- HOLBOROW E.J. , ASHERSON G.L. , JOHNSON G.D. , BARNES R.D.S. , CARMICHAEL D.S.
Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases.
Brit. Med. J. , I963 , 1 , 656-658.

103.- HOLBOROW E.J. , JOHNSON G.D.
The nature of antinuclear immunoglobulins.
Ann. N-Y Acad. Sci. , I965 , 124 , 833-837

104.- HOLBOROW E.J. , WEIR D.M. , JOHNSON G.D.
A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei.
Brit. Med. J. , 1957 , 2 , 732-734

105.- HOLBOROW E.J. , WEIR D.M.
Histone : an essentiel component for the lupus erythematosus antinu-
-clear reaction.
Lancet , I959 , 1 , 809-810

106.- HOLMANN H. , DEICHER H.R.
The reaction for the L E cell factor with D R N P of the cell nuclei.
J. Clin. Invest. , 1959 , 38 , 2059-2072.

107.- HOLMANN H.R. , KUNKEL H.G.
Affinity between the lupus erythematosus serum factor and cell nuclei and nucleoprotein
Science, I957 , 126 , 162-163

108.- HOMBERG J.C.
Anticorps anti-tissus en pathologie humaine.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. , 1970 , 10 , 339-354.

109.- HUGHES G.R.V. , COHEN S.A. , CHRISTIAN C.L.
Anti D N A activity in systemic lupus erythematosus. A diagnostic and therapeutic guide.
Ann. Rheum. Dis. , 1971 , 30 , 259-264.

110.- HUNDER G.G. , PIERRE R.V.
In vivo L E cell formation in synovial fluid.
Arthr. Rheum. , 1970 , 13 , 448-454.

111.- JOHNSON G.D. , BENCZE G.
The effect of heparine on nuclear immunofluorescence.
Bibl. Haemat. (suppl. Acta haemat.) , 1965 , 23 , 40-42

112.- JOKINEN E.J. , JULKUNEN H.
D N A haemagglutination test in the diagnosis of systemic lupus erythematosus.
Ann. Rheum. Dis. , 1965 , 24 , 477-480.

113.- JOKINSON E.J.
Antitissue antibodies in monozygotic twins with systemic lupus erythematosus.
Ann. Rheum. Dis. , 1970 , 29 , 667-680.

114.- KAHN M.F.
Reaction de Waaler Rose et présence de cellules de Hargraves.
Sem. Hop. Paris , 1962 , 38 , 56-58.

115.- KAHN M.F.
Les frontières du lupus érythémateux. Signification de la cellule de Hargraves (dite cellule L E)
Presse Med. , 1966 , 74 , 909-910.

116.- KAHN M.F.
Les anticorps antinucléaires.
Vie Med. , 1966 , 47 , 375-382.

117.- KAHN M.F.

Le lupus érythémateux disséminé. Possibilité et limites du traitement.

Nouv. Presse Med. , 1972 , 1 , 849-851.

118.- KAHN M.F. , DEBEYRE N. , RYCKEWAERT A.

Comparaison entre les résultats de la recherche des cellules de Hargraves et celle de la recherche des A R N et antinucléoproteines.

Sem. Hop. , 1965 , 41 , 1099-1103.

119.- KAHN M.F. , DRYLL A. , DE SEZE S.

Notre expérience de la recherche des anticorps antinucléaires et anticonstituants du noyau en rhumatologie.

J. Belg. Rhum. Med. Phys. , 1967 , 22 , 217-230.

120.- KAHN M.F. , DE SEZE M.

Le visage actuel pour le rhumatologue du lupus érythémateux disséminé.

Rhumatologie , 1970 , 12 , 65-75

121.- KANTOR G.L. , BICKEL Y.B. , BARNETT E.V.

Coexistence of systemic lupus erythematosus and rheumatoïd arthritis. Report of a case and review of the literature, with clinical, pathologic and serologic observations.

Am. J. Med. , 1969 , 47 , 433-444.

122.- KAPLAN M.E. , TAN E.M.

Antinuclear antibodies in infection mononucleosis.

Lancet , 1968 , 1 , 561-562.

123.- KASS H. , HANSON V.

Antinuclear factor in childhood.

Arthr. Rheum. , 1965 , 8 , 450-451.

124.- KRATCHKO A.

La recherche des auto-anticorps antinucléaires par la méthode quantita-tive d'immunofluorescence.

Thèse Med. Lyon , 1961.

125.- LABROUSSE C.

Contribution à l'étude des nucléo-phagocytoses au cours de la P C E.

Thèse Med. Paris , 1963.

126.- LABROUSSE C.

Arthrites lupiques et polyarthrites à cellules L E.

In COSTE : Progrès en rhumatologie Paris.

Flam. Ed. , 1968 , 189-202.

127.- LACHMAN P.J. , KUNKEL H.G.
Correlation of antinuclear antibodies and nuclear staining pattern.
Lancet , 1961 , 2 , 436-437.

128.- LANGE K. , ORES R. , STRAUSS W. , WACHSTEIN M.
Steroïd therapy of systemic lupus erythematosus. Based on immuno--logic consideration.
Arthr. Rheum. , 1965 , 8 , 244-259.

129.- LARSSON O.
Thymoma and systemic lupus erythematosus in the same patient.
Lancet , 1963 , 2 , 665-666.

130.- MC CORMICK J.N. , DAY J.
The association of rheumatoïd factor with antinuclear factor activity.
Lancet , 1963 , 2 , 554-556.

131.- MC DUFFIE F.C. , BLONDIN CL. , HARVEY E.G.
Immunologic factors in lupus erythematosus cell formation.
Mayo. Clin. Proc. , 1969 , 44 , 620-629.

132.- MC GIVEN A.R.
Antinuclear factor in N Z B - N Z W mice : incidence and in vitro effects.
Clin. Exp. Imm. , 1968, 3 , 657-663

133.- MANDL M.A. , WATSON J.I.
Nuclear immunofluorescence : a guide to treatment in S L E.
Lancet , 1969 , 2 , 848-849.

134.- MARCHI A.G. , MOSCATELLI P. , TASSARA A.
Sulla presenza di fattori antinucleari nell arthrite rheumatoïde del bambino.
Minerva Pediat. , 1969 , 21 , 371-374.

135.- MARMONT A. , DAMASTO E.
Les anticorps antinucléaires dans le lupus érythémateux systémique, avant et après traitement et dans la polyarthrite chronique évolutive.
J. Belg. Rheum. Med. Phys. , 1967 , 22 , 236-266.

136.- MARMONT A. , DAMASIO E.
Aspetti attuali dell' immunita antinucleare.
Folia Allergol. , 1969 , 16 , 307-332.

137.- MAUARY G. , HERBEUVAL R. , GUERCI O. , THIBAULT G. , CHRISTOPHE M.
A propos d'un cas d'érythroblastopénie pure avec AAN et phénomène L E .
Ann. Med. Nancy , 1968 , 7 , 665-673.

138.- MELLORS R.C. , ORTEGA L.G. , HOLMAN H.R.
Role of gamma globulins in pathogenis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranosis glomeruls nephritis with an observation on lupus erythematosus cell reaction.
J. Exp. Med. , 1957 , 106 , 191-202.

139.- MERKLEN F.P. , COTTENOT F. , BUZACOUX J.
L'immunologie en dermatologie.
Rev. Prat. , 1972 , 22 , 2281-2299.

140.- MIESCHER P. , FAUCONNET M.
L'absorption du facteur L E par des noyaux cellulaires isolés.
Expérientia (Bâle), 1954 , 10 , 252-254.

141.- MIESCHER P.
Mise en évidence du facteur L E par la réaction de consommation d'antiglobuline.
Vox Sanguin , 1955 , 5 , 116-121.

142.- MIESCHER P.A. , PARONETTO F.
Systemic lupus erythematosus.
Textbook of immunopathology , vol. II , 1969
Grunne Stratton , New-York and London.

143.- MOLINA J.M. , DUBOIS E.L. , BILITCH M. , BLAND S.L. , FRIOU G.J.
Procainamide induced serologic changes in asymptomatic patient.
Arthr. Rheum. , 1969 , 12 , 608-614.

144.- MONIER J.C.
Recherche concernant les caractèristiques des anticorps antinucléaires et leur mécanisme d'apparition.
Thèse doctorat en sciences Lyon , 1969.

145.- MONIER J.C. , THIVOLET J. , SEPETJIAN M.
Apparition d'anticorps antinucléaires après thymectomie néonatale chez les souris C F I - Animaux pathogen free.
Rev. Franç. Etude Clin. Biol. , 1969 , 14 , 185-194.

146.- MONIER J.C. SEPETJIAN M. , THIVOLET J.
Immunobiologie de la sclérodermie.
Lyon Med. , 1968 , 220 , 1579-1595.

147.- MONIER J.C. , THIVOLET J. , SEPETJIAN M. , BEYVIN A.J. , POUSSET G.
Signification et valeur diagnostique des différents types d'anticorps antinucléaires mis en évidence par immunofluorescence sur frottis de sang de souris trypanosomées.
Lyon Med. , 1970 , 223 , 1007-1018.

148.- MOULIAS R. , GOUST J.M.
Les collagénoses. Interprétations pathogéniques actuelles.
Nouv. Presse Med. , 1972 , 1 , 1399-1403.

149.- MORSE J.H. , MULLER-EBERHARD H.J. , KUNKEL H.G.
Antinuclear factors and serum complement in systemic lupus erythema-tosus.
Bull. N.Y. Acad. Med. , 1962 , 38 , 641-651.

150.- MUSTAKALLIO K.K. , LASSUS A. , RASANEN J.A.
Antinuclear factor in sera from chronic false positive serofactors for syphilis.
Acta Path. Microbiol Scand. , 1967 , 69 , 615-626.

151.- MUSTAKALLIO K.K. , LASSUS A. , RASANEW J.A.
Antinuclear factors in psoriatic arthritis.
Actor Path. Microbiol. Scand. , 1967 , 69 , 614-615.

152.- PELTIER A.P.
Différentiation par immunofluorescence des facteurs antinucléaires fixant et ne fixant pas le complément au cours et en dehors du lupus érythémateux disséminé.
Path. Biol. , 1968 , 16 , 439-444

153.- PELTIER A.P.
Les facteurs antinucléaires : I - signification clinique et immuno-pathologique.
Presse med. , 1970 , 78 , 1969-1973.

154.- PELTIER A.P.
Les facteurs antinucléaires : II - signification clinique et immuno-pathologique.
Presse Med. , 1970 , 78 , 2241-2244.

155.- PELTIER A.P.
Pathogénie et immunologie de la polyarthrite rhumatoïde.
In COSTE : Progrès en rhumatologie , 1 vol.
Flam. Ed. , 1968 , 14-30

156.- PELTIER A.P. , STREJCEK G.
Détermination de la classe immunoglobulinique des F A N fixant et ne fixant pas le complément.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. , 1969 , 14 , 787-795.

157.- PELTIER A.P. , STREJCEK G.
Characterization of the immunoglobulin class of complement and non complement fixing antinuclear factor.
Arthr. Rheum. , 1968 , II , 835 (abstract)

158.- POLLACK V.E. , PIRANI C.L.
Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus.
Mayo. Clin. Proc. , 1969 , 44 , 630-644.

159.- QUISMORIO F.P.
Auto-immunity in thermal injury : occurence of rheumatoïd factors antinuclear antibodies and anti-epithelial antibodies.
Clin. Exp. Immunol. , 1971 , 8 , 701-711

160.- REDIN J.L.
Significance of 7 S and macroglobulin brucella agglutinins in human brucellosis.
New Engl. J. Med. , 1965 , 272 , 1263-1265.

161.- REVILLARD J.P.
Les aspects cellulaires de la synthèse des anticorps.
Cahiers Med. Lyon. , 1970 , 46 , 423-439.

162.- RITCHIE R.F.
The clinical significiance of titered antinuclear antibodies.
Arthr. Rheum. , 1967 , 10 , 544-552.

163.- RITCHIE R.F.
Two new antinuclear antibodies : their relationship to the homoge-neous immunofluorescent pattern.
Arthr. Rheum. , 1968 , II , 37-43.

164.- RITCHIE R.F.
Antinuclear antibodies : their frequency and diagnostic association.
New Engl. J. Med. , 1970 , 282 , 1174-1178.

165.- RITCHIE R.F. , BAYLES T.B. , HARTER J.G.
The significance of a negative and a "false negative" test for antinu-clear factors in the diagnosis of rheumatic disease.
Arthr. Rheum. , 1965 , 8 , 463-464.

166.- RITCHIE R.F. , BAYLES T.B. , HARTER J.G.
A fluorescent antibody inhibition method for classification of serum antinuclear factor.
Arthr. Rheum. , 1964 , 7 , 339-339

167.- ROBBINS W.C. , HOLMAN H.R. , DEICHER H. , KUNKEL H.G.
Complement fixation with cell nuclei and D N A in lupus erythematosus.
Proc. Soc. Biol. Med. , 1957 , 96 , 575-579.

168.- ROBINEAUX R. , KOURILSKY R.
Etude microcinématographique du mécanisme du phénomène L E.
1° Symposium International d'immunopathologie.
Seelisberg , 1958 , Schwable , Basilea (1959) page 416-424.

169.- ROTHFIELD N.F. , RODNAM G.P.
Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis.
Arthr. Rheum. , 1968 , II , 607-617.

170.- ROTMAN M. , DORFMANN H. , DE SEZE S. , KAHN M.F.
Coexistence d'un lupus érythémateux disséminé et d'un séminome de l'ovaire.
Nouv. Presse Med. , 1972 , 1 , 853-857.

171.- ROWELL N.R. , BECK J.S.
Significance of antinuclear factor in the connective tissue diseases.
Ann. Rheum. Dis. 1970 , 29 , 201-202.

172.- RUSSEL A.S.
Natural antibody to procainamide and procainamide induced S L E.
Ann. Rheum. Dis. , 1969 , 28 , 328-328.

173.- SAEGESSER F. , ZOUPANOS G.
Tumeurs thymiques et syndromes paranéoplasiques d'ordre immunologique parfois associés.
Lyon Chir. , 1969 , 65 , 161-181.

174.- SANDBERG A. L. , STOLLAR B.D.
Comparisons of antibodies reacting with D N A II , rabbit antibodies induced by nucleoside.
J. Immunol. , 1966 , 96 , 755-763.

175.- SAPORTA L.
Les sclérodermies.
In COSTE : Progrès en rhumatologie.
Flam. Ed. , 215-241.

176.- SCHUR P.H.
Incidence of antibodies to double stranded R N A in systemic lupus erythematosus and related diseases.
Arthr. Rheum. , 1971 , 14 , 342-347.

177.- SEIGNALET J.
Les anticorps antinucléaires (Etude de 1700 sérums)
Journ. Med. Montpellier , 1971 , 6 , 5-23.

178.- SELIGMANN M.
Mise en évidence dans le sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé d'une réaction de précipitation avec l'acide désoxyribonucleique.
C. R. Acad. Sci. , 1957 , 243-246.

179.- SELIGMANN M.
Valeur et signification des anticorps antinucléaires pour le diagnostic du lupus érythémateux et la conception générale de la maladie lupique.
Sem. Hop. Paris , 1962 , 38 , 60-63.

180.- SELIGMANN M. , ROBINEAUX R.
Induction du phénomène L E par l'anticorps antinucléaire désoxyribonucleique isolé à partir du sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé.
C.R. Acad. Sci. Paris , 1958 , 246 , 1472-1475.

181.- SELIGMANN M. , HUREZ D. , HAMARD M.
Etudes des différentes variétés d'anticorps antinucléaires décelés dans le sérum des malades atteints de lupus érythémateux disséminé.
Proc. 9th
Congrès Int. Soc. Blood Transf. Médico , 1962.

182.- SIGUIER F. , BETOURNE CL. , BADIN J. , LEVY R. , GOGLIN B. , SCHRAMM B.
Les collagénoses infra-cliniques.
Sem. Hop. Paris , 1958 , 34 , 761-773.

183.- SIGUIER F. , GODEAU P. , IMBERT J.C. , SICARD D.I.
Lupus iatrogénique.
Rev. Med. , 1971 , 1 , 131-135.

184.- SLIWINSKI A.J. , ZVAIFLER N.J.
Decreased synthesis of the third component of complement in hypocomplementaric lupus
Arthr. Rheum. , 1970 , 13 , 349-350.

185.- SOLNICA J. , KAHN M.F. , DE SEZE S.
Etudes immunologiques sur les liquides synoviaux. I : recherche du facteur rhumatoïde, des immunoglobulines intra-leucocytaires, et des anticorps antinucléaires et anti-constituants du noyau.
Rev. Rhum. , 1968 , 35 , 312-319.

186.- SOUHAMI R.L. , HOMMA M. , GUMPEL J.M. , STEVENS M.B. , SHULMAN L.E.
The absence of antinuclear factor (by immunofluorescence) in certain patients with abnormal L E cell tests.
Arthr. Rheum. , 1965 , 8 , 470-472.

187.- STOLLAR D. , LEVINE L.
Antibodies to denatured desoxyribonuclei acid in a lupus erythemato--sus serum.
J. Immunol. , 1961 , 87 , 477-484.

188.- STOLLAR B.D. , SANDBER A.L.
Comparaison of antibodies reacting with D N A. I - Systemic lupus erythematosus sera and rabbit antibodies induced by D N A methylated bovines serum albumin complexes.
J. Immunol. , 1966 , 96 , 755-763.

189.- STONE O.J.
Rheumatoïd arthritis and lupus erythematosus from a defect in inflam--mation an hypothesis.
Texas Rep. Biol. Med. , 1969 , 27 , 323-326.

190.- STRAER J.D. , BEAUFILS P.
Aspects anatomiques et pathogènie des glomérulites lupiques.
Vie Med. , 1972 , 53 , 1465-1472.

191.- STREIFF F.
Chromosomes et autoanticorps.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. , 1970, 10 , 139-150.

192.- STURGILL B.C. , CARPENTER R.R. , STRAUSS A.J.
Antibodies in systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis with react with thermally denatured D N A - coated bentonite.
Proc. Soc. Exp. Biol. , 1964 , 115 , 246-251.

193.- SVEC K.H.
Immunologic and clinical observations of granulocyte specific antinu--clear antibodies.
Arthr. Rheum. , 1969 , 12 , 165-172.

194.- SVEC K.H. , KAPLAN M.H.

A variant L E cell factor reactive only with "altered nuclear" material.
Arthr. Rheum. , 1964 , 6 , 1-19.

195.- SVEC K.H.

Age related antinuclear factors : immunologic characteristics and associated clinical aspects.
Arthr. Rheum. , 1967 , 10 , 509-516.

196.- SWARBRICK E.J. , GRAY I.R.

Systemic lupus erythematosus during treatment with procaînamide.
British - Heart J. , 1971, 34 , 284-288.

197.- TAKAHASHI T. , LEE C.L. , BIAVA C. , DAVIDSHOW H.

Localisation of gamma globulin within in inclusion bodies of L E (lupus erythematosus) cells.
Nature (Lond.) , 1965 , 207 , 1071-1073.

198.- TALAL N.

Immunologic and viral factors in the pathogenesis of S L E.
Arthr. Rheum. , 1970 , 13 , 387-394.

199.- TAN E.M.

Relationship of nuclear staining pattern with precipitating antibodies in systemic lupus erythematosus.
J. Lab. Clin. Med. , 1967 , 70 , 800-812.

200.- TAN E.M. , KUNKEL H.G.

An immunofluorescent study of the skin lesion in systemic lupus erythematosus.
Arthr. Rheum. , 1966 , 9 , 37-46.

201.- TAN E.M. , KUNKEL H.G.

Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with the sera of patients with systemic lupus erythematosus.
J. Immunol. , 1966, 96 , 464-471.

202.- TAN E.M. , SCHUR P.H. , CARR R.I. , KUNKEL H.G.

Desoxyribonucleic acid (D N A) and antibodies to D N A in the serum of patients with systemic lupus erythematosus.
J. Clin. Invest. , 1966 , 45 , 1732-1740.

203.- THIVOLET J. , MONIER J.C. , RICHARD M.H.
Antigénicité des noyaux des têtes de spermatozoïdes de diverses espèces animales vis à vis des différents anticorps antinucléaires apparaissant au cours du lupus erythemateux aigu disséminé (L E A D)
Path. Biol. , 1966 , 14 , 1057-1064.

204.- THIVOLET J. , KRATCHKO A. , MURAT M.
Recherche quantitative des facteurs antinucléaires par la technique d'immunofluorescence au cours de la lupo-érythématoviscérite.
Presse Med. , 1963 , 71 , 963-966.

205.- THIVOLET J. , MONIER J.C. , RUEL J.P. , BEYVIN A.J.
L'intervention des facteurs héréditaires dans les lupus érythémateux aigus disséminés humains et leurs équivalents animaux.
Ann. Biol. Clin. , 1966 , 24 , 1163-1169.

206.- THIVOLET J. , MONIER J.C. , RICHARD M.M.
Recherche quantitative simultanée des anticorps antinucléaires totaux et antiacides désoxyribonucleiques sur frottis de sang de souris parasitées par trypanosoma gambiense.
Ann. Inst. Pasteur , 1965 , 109 , 817-830.

207.- THOMPSON G.R. , SIMPSON J.F. , WESTERBERG M.R.
Antinuclear, antimuscle and rheumatoïd factors in systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis.
Arthr. Rheum. , 1965 , 8 , 475-475.

208.- TORRIGIANI G. , ROITT J.M.
Quantitative estimation of antibodies in different immunoglobulin classes.
J. Immunol. , 1969 , 102 , 492-495.

209.- VACHON R.
Lupus érythémateux subaigu apparu au cours d'une récidive ganglion-naire d'un néoplasme du sein.
Lyon Med. , 1961 , 206 , 259-260.

210.- VIGNON G. , BIED J.C.
Comparaison des divers immunodépresseurs dans le traitement de la polyarthrite rhu matoïde. A propos de 41 observations personnelles.
Rev. Rhum. , 1971 , 38 , 785-795.

211.- VOISIN G.A.
Naissance et signification du phénomène auto-immunitaire.
Ann. Inst. Pasteur , 1970 , 118 , 403-418.

212.- VOOG R. , MARTIN H. , COUDERC P. , CABANEL G.
Les angeites nécrosantes.
Sem. Hop. Paris , 1970 , 46 , 3451-3466.

213.- WATANABE N. , FISHER H.M. , EPSTEIN W.
Specificity and reactivity of cytoplasmic and nucleolar antibody in S L E sera.
Arthr. Rheum. , 1969 , 12 , 173-180 .

214.- WILLKENS R.F. , WITHAKER R.R. , ANDERSON R.V. , BERVEN P.
Significance of antinuclear factor in older persons.
Ann. Rheum. Dis. , 1967 , 26 , 306-310.

215.- WORLEDGE S.
Auto-immunity and blood diseases.
Practionner 1967 , 199 , 171-179.

216.- ZIEGENFUS J.F. , BYRNE E.B. , STOLOFF I.L. , BURKA E.R.
Australia antigen in systemic lupus erythematosus.
Lancet. , 1972 , 7 , 800-801.

217.- ZVAIFLER N.J. , MARTINEZ M.M.
Antinuclear factors and chronic articular inflammation.
Chir. Exp. Immunol. , 1971, 8 , 271-278.

218.- ZVAIFLER N.J.
A speculation on the pathogenesis of joint inflammation in rheumatoïd arthritis.
Arthr. Rheum. , 1965 , 8 , 289-293.

219. - ZWEIMAN B.
In vivo lupus erythematosus cell.
Arthr. Rheum. , 1969 , 12 , 64-64.

220.- ZWEIMAN B. , HILDRETH E.A.
Reactions between antinuclear factors and the nuclei of azathioprine treated subjects.
Int. Arch. Allerg. , 1969 , 35 , 544-551.

221.- ZWEIMAN B. , HILDRETH E.A.
In vivo and in vitro antinuclear reactions in lupus patients.
Arthr. Rheum. , 1968 , 11 , 660-662

222.- AMOR B. , KAHAN A. , POMPIDOU A. , DELBARRE F.
Efficacité des immunosuppresseurs dans la maladie lupique.
Comparaison d'une série de 13 cas et d'une série témoin de 12 cas.
Nouv. Presse Med. , 1972 , 1 , 1699-1702.

223.- GAULTIER CL. , GRISELLI C. , HAYEM F. , PLUS A. , MOZZICONACCI P.
Lupus induit par l'Isoniazide.
Ann. Pédiat. , 1972 , 48 , 459-468.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.